

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer**

**Auswirkungen der multimodalen Therapie und der Einführung der
Vorsorgekoloskopie auf die Überlebensraten beim Kolonkarzinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabine Ackermann

aus Hammelburg

Würzburg, September 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Armin Wiegering

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Meining

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin

**Meiner Tochter, meinem Ehemann
und meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines zum Kolonkarzinom	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.4	Histopathologische Klassifikation und Grading.....	5
1.1.5	Lokalisation.....	7
1.1.6	Stadieneinteilung.....	8
1.1.7	Metastasierung.....	11
1.1.8	Früherkennung.....	12
1.1.9	Therapie.....	14
1.2	Fragestellung.....	16
2.	Patienten und Methoden.....	18
2.1	Patienten	18
2.2	Methoden.....	19
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.2.2	Ethik	19
2.2.3	Datenerhebung.....	20
2.2.4	Follow-up.....	21
2.2.5	Untersuchungszeitraum und Kohortenbildung.....	22
2.3	Statistische Analyse.....	25
3.	Ergebnisse.....	27
3.1	Allgemeines zur Auswertung.....	27
3.2	Teil 1: Auswirkungen der Therapieänderungen auf das Patienten- Outcome	28
3.2.1	Patientenkohorte	28
3.2.2	Demographisches.....	29
3.2.3	Tumorstadien.....	34
3.2.4	Therapeutisches Management.....	36
3.2.5	Überlebensraten.....	37
3.2.6	Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebensraten.....	38

3.2.7 Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebensraten.....	40
3.2.8 Subgruppenanalyse.....	43
3.3 Teil 2: Auswirkungen der Vorsorgekoloskopie auf das Patienten-	
Outcome.....	44
3.3.1 Patientenkohorte	44
3.3.2 Demographisches.....	45
3.3.3 Tumorstadien.....	47
3.3.4 Einführung der Vorsorgekoloskopie.....	48
3.3.5 Therapeutisches Management.....	49
3.3.6 Überlebensraten	50
3.3.7 Subgruppenanalyse.....	52
3.3.7.1 Subgruppenanalyse anhand des Patientenalters.....	52
3.3.7.2 Subgruppenanalyse anhand des Datums der Erstdiagnose....	55
4. Diskussion.....	57
4.1 Auswirkungen der Therapieänderungen auf das Patienten-Outcome.	57
4.1.1 Demographisches.....	57
4.1.2 Tumorstadien	58
4.1.3 Therapeutisches Management	59
4.1.4 Überlebensraten.....	60
4.2 Einflussfaktoren auf die Überlebensraten.....	60
4.2.1 Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebensraten.....	60
4.2.2 Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebensraten.....	61
4.2.3 Altersgrenze 70 Jahre.....	66
4.3 Auswirkungen der Vorsorgekoloskopie auf das Patienten-Outcome...67	
4.3.1 Demographisches.....	67
4.3.2 Tumorstadien.....	68
4.3.3 Einführung der Vorsorgekoloskopie.....	69
4.3.4 Therapeutisches Management.....	70
4.3.5 Überlebensraten.....	71
4.3.6 Altersgrenze ≥ 50 Jahre.....	72
4.3.7 Erstdiagnose vor versus nach 2002	73
5. Zusammenfassung.....	76

6. Literaturverzeichnis.....	78
Danksagung.....	
Lebenslauf.....	

Einleitung

1. Einleitung

1.1 Allgemeines zum Kolonkarzinom

1.1.1 Definition

Unter dem Begriff Darmkrebs werden maligne Neubildungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) und des Mastdarms (Rektumkarzinom) als kolorektales Karzinom zusammengefasst ¹.

Karzinome ab 16 cm proximal der Anokutanlinie bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinome bezeichnet. Liegt der makroskopisch erkennbare aborale Tumorrand in der starren Rektoskopie 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt, liegt ein Rektumkarzinom vor ². Diese Unterteilung, beziehungsweise eine Unterteilung in Karzinome des proximalen Kolons, des distalen Kolons und des Rektums ist notwendig, da sich neben der Molekularbiologie der Tumoren der verschiedenen Entitäten auch die Therapieprinzipien deutlich unterscheiden ³.

1.1.2 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom nimmt in den deutschen epidemiologischen Krebsstatistiken (Stand: 2017) bei Frauen den zweiten Platz nach malignen Erkrankungen der Brustdrüse und bei Männern den dritten Platz nach malignen Erkrankungen der Prostata und der Lunge ein. Die Inzidenz liegt bei 29.000 Frauen und 34.000 Männern pro Jahr. Das entspricht 13% bzw. jeder siebten Krebsneuerkrankung und einem Lebenszeitrisiko von 6% für die deutsche Allgemeinbevölkerung.

Die Inzidenz verdoppelt sich nach dem 40. Lebensjahr in etwa alle zehn Jahre. Der Manifestationsgipfel liegt in der 7. Lebensdekade.

Darüber hinaus stellt das kolorektale Karzinom bei Frauen die dritthäufigste (12.085/Jahr) und bei Männern (13.608/Jahr) die zweithäufigste krebsbedingte

Einleitung

Todesursache dar (Stand: 2016) ⁵.

Trotz des demographischen Wandels sind in Deutschland in den letzten 10 Jahren sowohl ein Rückgang der Inzidenz, als auch der Letalität kolorektaler Karzinome zu beobachten (Abbildung 1). Dies trifft vor allem auf die Altersgruppe der über 60-Jährigen zu. Ursächlich hierfür können Fortschritte in der Früherkennung und Therapie, aber auch eine Verbesserung der Patientenversorgung und ein bewussteres Gesundheitsverhalten der Bevölkerung hinsichtlich Ernährung und Bewegung sein. Bei 40-59-Jährigen blieb die Entwicklung hingegen etwa konstant. Dies wird vor allem darauf zurückgeführt, dass Erkrankungen in diesem Alter meist erblich bedingt sind ⁴.

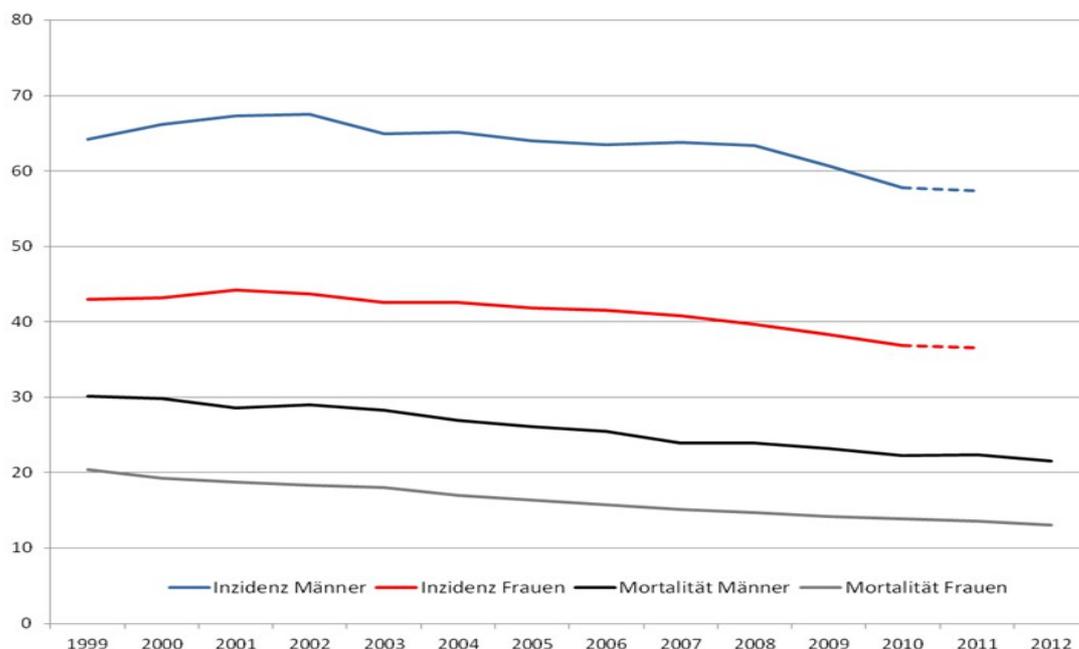


Abb. 1 Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität je 100.000 Patienten, nach Geschlecht (Stand: 2011) ⁴

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Kolonkarzinome entstehen nach heutigem Kenntnisstand in ungefähr 90% der

Einleitung

Fälle sporadisch, zu etwa 5-10% hereditär, und zu 1-2% auf dem Boden chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. In den letzten Jahren konnten durch molekulargenetische Untersuchungen weitere Entstehungswege identifiziert werden ^{6,7}. Zudem ergaben Studien Hinweise auf das Vorliegen lebensstil- und ernährungsbedingter Risikofaktoren ^{8,9}.

In der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich die Tumoren innerhalb mehrerer Monate bis Jahre aus gutartigen Vorläuferläsionen, den Adenomen ⁶.

Die 1975 von Morson et al. erstmals eingeführte Adenom-Karzinom-Sequenz beschreibt diese, sowohl beim sporadischen, als auch beim hereditären Kolonkarzinom beobachtete, regelhafte Entwicklung eines invasiven Karzinoms über die Vorstufe des Adenoms über einen Zeitraum von 10-15 Jahren. Vogelstein et al. ordnete den einzelnen histologischen Entwicklungsstufen 1990 erstmals Mutationen in verschiedenen Genen zu. Von Kinzler et al. wurde das Modell 1996 erweitert (Abbildung 2). In der Genese sporadischer Karzinome spielen drei Mechanismen, die Chromosomeninstabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und die verstärkte Methylierung von Cytosinphosphatidyl-Guanin-Inseln der DNA (CIMP), eine wichtige Rolle. CIN-Tumoren machen etwa 60% der Kolonkarzinome aus. Sie sind meist durch eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatous polyposis coli) durch Allelverlust aufgrund von Heterozygotieverlust (LOH), Deletion oder Punktmutation, gekennzeichnet. Durch Mutation des Onkogens K-RAS, LOH des Chromosoms 18q21 und den hierauf lokalisierten Tumorsuppressorgenen (DCC, DPC4, JV18-1 u. a.) sowie die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 durch LOH und Mutation, schreitet die Karzinogenese voran. Durch den Verlust von Reparaturgenen, den sog. Mismatch Repair Genen (MMR), wird dieser Prozess beschleunigt. Für die Inaktivierung des Onkogens K-RAS genügt bereits ein genetisches Ereignis, während für die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene eine biallelische Veränderung notwendig ist ¹⁰⁻¹².

Durch Vererbung einer heterozygoten Mutation sind zwei Syndrome mit jeweils erhöhter Prädisposition zur Entwicklung eines Kolonkarzinoms beschrieben.

Einleitung

Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) tragen eine inaktivierende Keimbahnmutation im APC-Gen in sich, welche zu einem früheren Beginn und einer beschleunigten Abfolge der Adenom-Karzinom-Sequenz führt. Ihr Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt ohne präventive Proktokolomukosektomie nahezu 100%. Beim hereditären nicht polypösen Kolonkarzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom) bestehen Veränderungen in den Mismatch-Repair-Genen. Durch diese genetische Instabilität werden DNA Replikationsfehler nicht adäquat korrigiert und die genetischen Veränderungen der Kanzerogenese können schneller akkumulieren. Betroffene Patienten erkranken zu ca. 80% am Kolonkarzinom

¹⁰

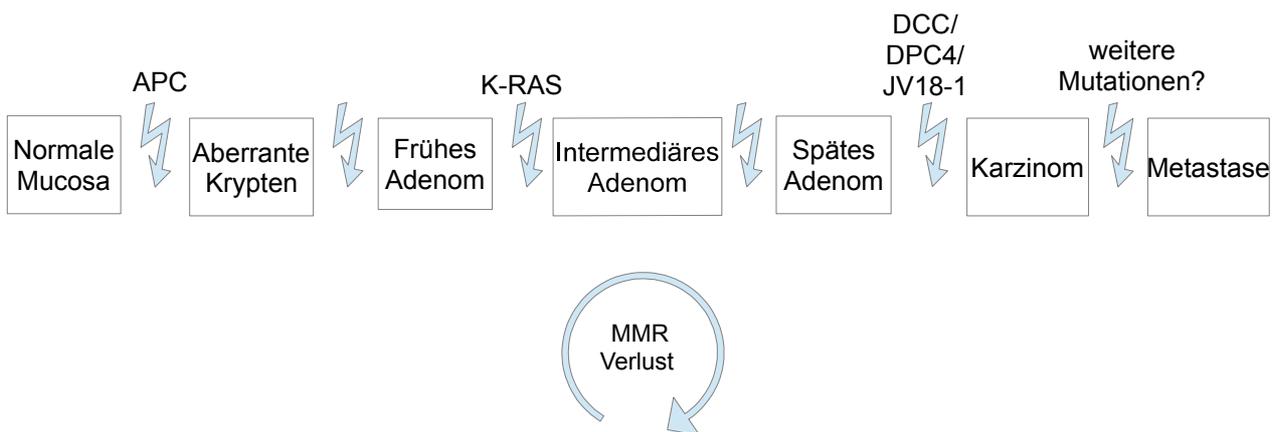


Abb. 2 Adenom-Karzinom-Sequenz des kolorektalen Karzinoms. Modell nach Fearon et al., modifiziert nach Kinzler und Vogelstein, 1996

Auch im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen steigt das Risiko der malignen Entartung. Auf dem Boden einer Colitis ulcerosa steigt das Entartungsrisiko mit zunehmender Krankheitsdauer und -ausdehnung signifikant ¹³. Bei an Morbus Crohn erkrankten Patienten scheint das Risiko der Entartung, verglichen mit der Normalbevölkerung, vor allem bei Kolonbefall,

Einleitung

erhöht zu sein ¹⁴.

Die Entstehung eines Kolonkarzinoms wird zudem durch beeinflussbare Risikofaktoren gefördert. Diese Risikofaktoren betreffen die Bereiche Ernährung und Lebensstil. So konnte bereits eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten von Adenomen und Karzinomen und einem BMI von $>25\text{kg/m}^2$ nachgewiesen werden. Das Risiko übergewichtiger Personen, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist vor allem bei stammbetonter Adipositas bis zu zweifach erhöht ¹⁵.

Rauchen ist ebenso mit einem zweifach erhöhten Risiko für Kolonadenome und erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert ^{16,17}.

Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass das Karzinomrisiko durch die wöchentliche Aufnahme von bereits 100 g Alkohol um 15% ansteigt ¹⁸.

Auch ein hoher Fleischkonsum (rotes Fleisch: Rind, Kalb, Schwein, Lamm und verarbeitetes Fleisch) erhöht das Risiko, zu erkranken ¹⁹⁻²². Besonders die Verarbeitung und die Zubereitungsart beeinflussen diese Korrelation. So führt z. B. der regelmäßige Verzehr von durchgegartem rotem Fleisch, Speck und Würsten zu einer signifikanten Risikoerhöhung ²³. Zwischen dem Verzehr von Geflügel und Geflügelprodukten und der Entstehung kolorektaler Karzinome besteht kein Zusammenhang ²⁴.

1.1.4 Histopathologische Klassifikation und Grading

In mehr als 90% der Fälle handelt es sich beim Kolonkarzinom um Adenokarzinome. 5-15% stellen muzinöse Adenokarzinome (mit mehr als 50% muzinöser Komponente) dar, während alle anderen histologischen Typen selten auftreten (Tabelle 1) ²⁵. Die histologischen Subtypen der Tumoren sind bisher nicht von großer prognostischer Relevanz. Deren charakteristische genetische Abweichungen werden jedoch künftig voraussichtlich anhand einer umfassenden histologischen und integrierten molekularen Klassifikation

Einleitung

genauere prognostische Informationen liefern können ²⁶.

Die benigne Vorstufe des Adenokarzinoms, das Adenom, wird je nach histologischem Wachstumsmuster in die häufigsten tubulären, die weniger häufigen villösen und die selteneren tubulovillösen Adenome unterteilt. Die Entartungstendenz steigt mit zunehmender Größe des Adenoms, mit zunehmender villöser Architektur, steigender Anzahl an Adenomen und dem Lebensalter des Patienten ^{6,27}.

Tab. 1 Histopathologische Klassifikation kolorektaler Karzinome laut WHO ²⁵

Adenokarzinome	>95%
Muzinöse Adenokarzinome	5-15%
<u>seltene Karzinome</u> : Siegelringzellkarzinome, Kleinzellige Karzinome, Medulläre Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Adenosquamöse Karzinome, Undifferenzierte Karzinome	
<u>sehr seltene Karzinome</u> : Karzinoide, Lymphome, Bindegewebstumoren	

Nach ihrem jeweiligen Differenzierungsgrad werden gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) und undifferenzierte (G4) Tumoren unterschieden (Tabelle 2). Dieses Grading stellt einen stadienunabhängigen Prognosefaktor dar ²⁸. Ausschlaggebend für die Einteilung ist der prozentuale Anteil vorhandener Drüsenstrukturen innerhalb des Tumors. G1 Tumoren bestehen zu >95% aus Drüsenstruktur, G2 Tumoren zu 50-95% und G3 Tumoren bestehen zu 0-49% aus glandulärem Baumuster. Undifferenzierte Karzinome (G4) sind Karzinome ohne Drüsenformationen. G1 und G2 Tumoren können wiederum zu Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad (low grade), G3 und G4 Tumoren zu solchen mit hohem Malignitätsgrad zusammengefasst werden ¹². Patienten im UICC Stadium II werden im Falle von G1 oder G2 und L0 (kein Einbruch des Tumors in Lymphgefäßsystem) Tumoren klinisch als „low risk“ klassifiziert. Wenn mindestens eine der folgenden Kriterien vorliegt, gelten sie klinisch als „high

Einleitung

risk“ Patienten:

- weniger als 12 entnommene Lymphknoten
- G3 oder G4
- pT4
- Lymphgefäß-, Venen- oder perineurale Invasion
- Darmverschluss oder Tumorperforation
- Operation unter Notfallbedingungen ²⁹

Tab. 2 Histopathologisches Grading (G) ²⁸

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	
G1	Gut differenziert	low grade
G2	Mäßig differenziert	
G3	Schlecht differenziert	high grade
G4	Undifferenziert	

1.1.5 Lokalisation

Die Tumorlokalisierung in den einzelnen Darmabschnitten hat sich im Laufe der Zeit in der westlichen Welt verändert. Innerhalb der letzten 6-7 Jahrzehnte wurde eine sukzessive Verlagerung vom Rektum und linken Kolon in das rechte Kolon (shift to the right) beobachtet ³⁰⁻³². Altersabhängig (>70 Jahre) und geschlechtsbezogen (v. a. Frauen) steigt die Inzidenz rechtsseitiger Kolonkarzinome bei gleichzeitiger Inzidenzabnahme distaler (rektosigmoidaler) Neoplasien ^{33,34}.

Etwa zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome entstehen im Kolon (ca. 63%), ca. 30% im Rektum ³⁵. Mindestens 30-40% aller Tumoren werden heute proximal der linken Flexur gefunden ³⁰. Mehrfachkarzinome findet man bei 3-7% der Patienten ³⁶.

Einleitung

1.1.6 Stadieneinteilung

Therapie und Prognose des kolorektalen Karzinoms sind entscheidend davon abhängig, wie weit das Tumorwachstum fortgeschritten ist. Zur Objektivierung wurden Systeme entwickelt, welche diesen Erkrankungsfortschritt in Stadien einteilen, anhand derer adäquate einheitliche Therapiestrategien abgeleitet und orientierende prognostische Aussagen getroffen werden können ⁷.

Die Stadieneinteilung kolorektaler Karzinome erfolgt anhand der Eindringtiefe des Primärtumors in die Darmwand, der Anzahl befallener Lymphknoten und dem Auftreten von Fernmetastasen auf Basis der TNM Kriterien. Die Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in ihrer letzten Modifikation von 2017 stellt die internationale Standardklassifikation dar und fasst diese TNM-Kriterien in Stadien zusammen, die den Schweregrad der Tumorerkrankung festlegen (siehe Tabelle 3 und 4). Sie ersetzt die vorher verwendete Einteilung nach Dukes. Für eine exakte pathologische Stadieneinteilung sollen mindestens 12 Lymphknoten entfernt und histologisch aufgearbeitet werden ³⁷. Das Fehlen oder Vorhandensein eines Residuums nach chirurgischer Intervention, ein weiterer prognostisch wichtiger Faktor, wird durch die Residualtumor- bzw. R-Klassifikation beschrieben (Tabelle 5) ³⁸.

Einleitung

Tab. 3 TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms ³⁸

T: Tumor	Tiefeninvasion des Primärtumors
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum und/oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen T4a: Tumor perforiert viszerales Peritoneum T4b: Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N: Nodus	Lymphknotenbeteiligung
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten N1a: Metastasen in einem regionären Lymphknoten N1b: Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten N1c: Tumorknötchen bzw. Satellit(en) in der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen oder perirektalen Gewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten N2a: Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten N2b: Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M: Metastasen	Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Einleitung

Tab. 4 Klassifikation der Tumorstadien nach UICC und TNM, 5-Jahres-Überlebensraten ^{38,39}

UICC Stadium	TNM Klassifikation			5-Jahres-Überlebensraten
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	97%
	T2	N0	M0	
IIa	T3	N0	M0	69%
IIb	T4a	N0	M0	
IIc	T4b	N0	M0	
IIIa	T1, T2	N1	M0	21%
	T1	N2a	M0	
	T3, T4a	N1	M0	
IIIb	T2, T3	N2a	M0	
	T1, T2	N2b	M0	
IIIc	T4a	N2a	M0	
	T3, T4a	N2b	M0	
IVa	T4b	N1, N2	M0	17%
	jedes T	jedes N	M1a	
IVb	jedes T	jedes N	M1b	

Tab. 5 R-Klassifikation ³⁸

Residualtumor R	
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor am Resektionsrand
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Einleitung

1.1.7 Metastasierung

Kolonkarzinome metastasieren lymphogen (v. a. im Verlauf der den Darm versorgenden Arterien), hämatogen (v. a. über die V. portae in die Leber) oder per continuitatem (Infiltration in Nachbarorgane wie Harnblase, andere Darmabschnitte, Uterus...).

Die Leber ist mit über 70% das am häufigsten von Fernmetastasen betroffene Organ. In 20 bis 30% der Fälle finden sich Fernmetastasen in der Lunge. Andere Organe wie das zentrale Nervensystem, die Nebennieren, die Milz, das Skelettsystem und die Haut sind zusammen in weniger als 10% der Fälle von Metastasen befallen ⁴⁰.

Bei 25% der Patienten liegen bereits bei Erstdiagnose des Tumors Lebermetastasen vor ⁴¹. Innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose versterben etwa 50% der Betroffenen tumorbedingt, hauptsächlich an Komplikationen durch Metastasen. Nach einer kurativen Operation entwickeln etwa 30% der Patienten im Verlauf Metastasen. So wird der Befall anderer Organe oft zum Lebenszeit limitierenden Faktor und das Metastasenmanagement zu einer großen therapeutischen Herausforderung ⁴⁰.

Die operative Entfernung vorhandener Lebermetastasen stellt die einzige therapeutische Intervention dar, welche den betroffenen Patienten eine Lebenszeitverlängerung oder Heilung ermöglicht ⁴². Da dieser Therapieansatz von vielen Aspekten abhängt, in erster Linie vom Allgemeinzustand in Zusammenschau mit den individuellen Tumorcharakteristika des Patienten, ist diese Option jedoch häufig nicht möglich ⁴³.

Einleitung

1.1.8 Früherkennung

Ab dem 50. Lebensjahr steigt die Inzidenz für kolorektale Karzinome deutlich an^{44,45}.

Zur Früherkennung des Kolonkarzinoms stehen der asymptomatischen Bevölkerung in Deutschland verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Es werden Verfahren, die bereits Adenome nachweisen können (Koloskopie, Sigmoidoskopie, CT-/MR-Kolonographie, Kapselendoskopie) und Verfahren, die vorwiegend Karzinome detektieren (fäkaler okkultes Bluttest = FOBT, genetische Stuhltests, Tumormarker M2-PK), unterschieden. Seit Oktober 2002 haben alle gesetzlich und privat Krankenversicherten ab dem 55. Lebensjahr im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms Anspruch auf eine Darmspiegelung. Bei unauffälligem Befund wird eine Wiederholung der Untersuchung im Abstand von 10 Jahren angeraten⁴⁶. Seit dem 19. April 2019 wird Männern bereits ab dem 50. Lebensjahr eine Vorsorgekoloskopie angeboten. Aufgrund einer Reform des Darmkrebsscreenings, die am 1. Juli 2019 in Kraft trat, werden alle Versicherten ab dem 50. Lebensjahr mittels eines speziellen Einladungsverfahrens im Rahmen des organisierten Krebsfrüherkennungsprogramms zum Screening aufgefordert. Männer werden ab 50 Jahren im Abstand von 10 Jahren zur Koloskopie eingeladen, alternativ können sie von 50 Jahren bis 54 Jahren jährlich und ab 55 Jahren alle zwei Jahre die Durchführung eines Stuhltests auf okkultes Blut in Anspruch nehmen. Frauen steht zwischen 50 und 54 Jahren der jährliche Stuhltest zur Verfügung, ab 55 Jahren werden sie im Abstand von 10 Jahren zur Darmspiegelung eingeladen. Aus einem auffälligem Stuhltest ergibt sich ein Anspruch auf eine Abklärungskoloskopie⁴⁷. Die Koloskopie stellt den Goldstandard im Screening nach Kolonkarzinomen dar, da sie neben der optischen Beurteilbarkeit des Darmlumens auch die Möglichkeit der Biopsie oder Entfernung suspekter Befunde bietet und über die höchste Sensitivität und Spezifität verfügt⁴⁸. In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde nachgewiesen, dass sowohl die

Einleitung

Inzidenz, als auch die Mortalität am Kolonkarzinom durch Vorsorgekoloskopie asymptomatischer Personen reduziert wird ⁴⁶. Bei den meisten Betroffenen verursacht ein Tumor im Kolon lange Zeit keine oder sehr unspezifische Beschwerden wie Stuhlnregelmäßigkeiten oder Blutungen, welche auch in der gesunden Bevölkerung relativ verbreitet sind ⁴⁹. Der Zeitraum zwischen erster Läsion und invasivem Karzinom beträgt für den Großteil der Fälle, also jene, die dem klassischen molekularen Signalweg folgen, zehn Jahre ⁵⁰. In diesem Zeitfenster, in dem sich das Karzinom aus dem Adenom entwickelt, kommt der Vorsorgekoloskopie größtes prophylaktisches Potential zu.

Durch Entfernung der Adenome, also Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz, kann die Karzinomentstehung effektiv verhindert werden ^{51,52}.

Zusätzlich können Karzinome in früheren Stadien detektiert werden, was wiederum zu verbesserten Überlebenszeiten führt ⁵³. Trotz dieser offensichtlichen Vorzüge des Screeningverfahrens gibt es nach wie vor wenig wissenschaftliche Evidenz für ein verbessertes Outcome der durch Vorsorgekoloskopie detektierten Patienten, verglichen mit Patienten, die aufgrund von Symptomen auffällig werden ^{54–56}.

Auch die Durchführung einer Sigmoidoskopie zur Früherkennung distaler Kolonkarzinome ist eine effektive Maßnahme zur Reduktion der Inzidenz und Mortalität ⁵⁷. Da proximale Darmabschnitte durch eine Sigmoidoskopie allerdings nicht einsehbar sind, ist dieser Effekt auf distale Karzinome beschränkt. Hier bleibt die Koloskopie der Sigmoidoskopie überlegen.

Alternativ kann, wenn keine Koloskopie gewünscht ist, ein fäkaler okkultter Bluttest angewendet werden. Der Test ist leicht durchführbar und mit niedrigen Kosten verbunden, seine Effektivität bei korrekter Durchführung konnte nachgewiesen werden ⁵⁸. Der guajak basierte fäkale okkulte Bluttest (gFOBT) verfügt für die Detektion von Karzinomen über eine mäßige und für die Detektion von Adenomen über eine geringe Sensitivität ^{59–61}. Einzelne quantitative immunologische fäkale okkulte Bluttests (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität und Sensitivität stellen einen sinnvollen Ersatz

Einleitung

für den gFOBT dar und haben diesen im April 2017 aus dem Routine Screeningverfahren abgelöst ⁶²⁻⁶⁵.

Für den Einsatz der Kapsel-Koloskopie, genetischer Stuhltests und des Tumormarkers M2-PK gibt es bisher keine ausreichende Datengrundlage, die eine entsprechende evidenzbasierte Empfehlung als Früherkennungsmethode rechtfertigen würde ⁶⁶⁻⁶⁸.

Auch für die Durchführung eines Screenings per CT- bzw. MR-Kolonographie gibt es bislang zu wenige Daten. Zusätzlich verbietet sich der Einsatz radiologischer Verfahren bei vorhandenen Alternativmethoden aufgrund der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV §80). Für Patienten, bei denen eine Koloskopie allerdings technisch nicht oder nicht komplett durchführbar ist, z. B. aufgrund von Adhäsionen, können die radiologischen Verfahren jedoch eine gute Alternative darstellen ⁶⁹.

1.1.9 Therapie

Für das Kolonkarzinom gibt es bislang keinen kurativen neoadjuvanten Therapieansatz. Erste Studienergebnisse zeigen exzellente Erfolge (bessere Therapiecompliance, signifikantes Downstaging, mehr R0-Resektionen, seltenerer Befall zentraler Lymphknoten und mehr Tumorregression bei gleichbleibenden perioperativen Risiken) durch eine neoadjuvante Behandlung bei bislang fehlenden Langzeitergebnissen ⁷⁰.

Aktuell wird zunächst eine radikale operative Tumorentfernung angestrebt und bei entsprechender Befundkonstellation anschließend eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Voraussetzungen für die Durchführung einer adjuvanten Therapie sind die R0-Resektion des Primärtumors, sowie das Vorliegen der pathohistologischen Stadieneinteilung. Für Patienten im UICC Stadium I ist eine adjuvante Therapie im Regelfall nicht indiziert. Patienten ohne Risikofaktoren im UICC Stadium II können, laut Leitlinie, eine adjuvante Therapie erhalten, während bei Patienten im selben Stadium mit Risikofaktoren

Einleitung

(siehe 1.1.4, z. B. G3 oder G4 differenzierte Tumoren oder pT4 Tumoren) eine adjuvante Therapie erwogen werden sollte. Im UICC Stadium III ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert.

Patienten im UICC Stadium IV, also mit Vorliegen von Fernmetastasen, werden in drei Gruppen unterteilt. Diejenigen mit resektablen Lungen- oder Lebermetastasen sollen einer Metastasenresektion und einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden. Patienten mit primär nicht resektablen Leber- oder Lungenmetastasen sollen zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten und durch regelmäßige Evaluation auf sekundäre Resektabilität nach Remissionsinduktion überprüft werden. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Resektionsoption nach Metastasenrückbildung und/oder schwerer Komorbidität sollen einer weniger intensiven Therapie mit dem Ziel der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität, zugeführt werden. Als Kontraindikation zur Durchführung einer Chemotherapie gilt:

- Allgemeinzustand schlechter als WHO 2
- unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose Child B und C
- schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- eingeschränkte Knochenmarkfunktion
- andere, die Lebenserwartung bestimmende Komorbiditäten
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen ⁷¹

Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte konnten in der Tumorthherapie viele Fortschritte erzielt werden. Bezogen auf das Kolonkarzinom hat die systemische Chemotherapie seit den späten 1990ern einen Aufschwung erlebt. Die eingeführten Neuerungen kommen vor allem Patienten mit nodal-positiver (UICC III) oder Hochrisiko nodal-negativer (UICC II) Erkrankung zugute ⁷². Alle

Einleitung

Chemotherapie-Protokolle basieren auf einer Therapie mit dem seit 1957 eingesetzten Standard Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU), für welches in vielen Studien eine Überlebenszeitverlängerung für Hochrisiko Patienten im Stadium UICC II und für Patienten im Stadium UICC III und UICC IV nachgewiesen werden konnte ^{73,74}. Seit den 1990ern ist die Überlebenszeit verlängernde Wirkung von Oxaliplatin und Irinotecan in Kombination mit 5-FU, moduliert mit Folsäure, entsprechend dem so genannten FOLFOX- bzw. FOLFIRI-Schema, bekannt ⁷⁵. Durch die Resektion von Lebermetastasen und die neue multimodale Chemotherapie, die klassische Chemotherapeutika mit Biologicals wie monoklonalen Antikörpern gegen EGFR oder VEGFR kombiniert, konnte die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten im Stadium UICC IV in den letzten Jahren auf bis zu 58% verbessert werden ^{76,77}.

1.2 Fragestellung

Im Vergleich zu anderen Studien, die den Effekt einzelner Therapieformen auf das Überleben der Patienten untersuchen, reflektiert diese Studie den Verlauf der letzten Jahrzehnte und den Wandel der Behandlungsstrategien. In diese Studie wurden alle Patienten mit einem Kolonkarzinom eingeschlossen, die zwischen 1992 und 2011 an der Universitätsklinik Würzburg therapiert wurden. Es wurden alle Neuerungen in der Therapie über einen Zeitraum von 20 Jahren berücksichtigt und deren jeweilige Auswirkungen auf das Überleben des Patientenkollektivs untersucht (Teil 1 der Studie). So wurde eine Zeitspanne abgedeckt, in der drei große Änderungen stattgefunden haben:

- die Einführung von 5-FU
- die Einführung von Oxaliplatin und Biologicals
- zunehmende Resektionsraten von Lebermetastasen.

Einleitung

Das Outcome unter der jeweiligen Therapie konnte direkt miteinander verglichen werden.

Des Weiteren soll mit dieser Studie aufgezeigt werden, wie sich die Art der Detektion der Kolonkarzinome, aufgrund von Symptomen versus per Vorsorgekoloskopie, auf das tumorabhängige Überleben der Patienten auswirkt. Um Nutzen und Notwendigkeit der Vorsorgekoloskopie zu untersuchen, wurden in dieser Studie alle Patienten nach Art der jeweiligen Tumordetektion einer Screening- oder einer Symptomgruppe zugeteilt (Teil 2 der Studie). So konnten die Tumorstadien und das tumorabhängige Überleben beider Gruppen direkt miteinander verglichen und Effekte der Vorsorge analysiert werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv für diese retrospektive Studie setzt sich aus allen Patienten mit der Diagnose Kolonkarzinom zusammen, die im Zeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.12.2011 an der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg (UKW) therapiert wurden.

Das UKW ist eine von zwei Einrichtungen im Einzugsgebiet von ca. 515.000 Einwohnern, welche Patienten mit Kolonkarzinomen therapiert. Die Studienteilnehmer konnten anhand der Würzburger Institutionellen Datenbank (WID) des Tumorregisters des UKW ermittelt werden. Dort werden seit 1984 alle Patienten registriert, die aufgrund einer malignen Erkrankung an der Universität Würzburg in ambulanter oder stationärer Behandlung sind. Die WID ist ein zentraler Datenspeicher, der sich seit 1984 täglich erweitert und alle klinischen Daten sowie Forschungsdaten der onkologischen Patienten des UKW enthält. Um eine möglichst lückenlose Datenlage zu erreichen, werden Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte im Einzugsgebiet gebeten, relevante Daten gemeinsamer Patienten an das Register weiterzuleiten. Durch die Anbindung der WID an das Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM) ist die Erfassung und Komplettierung von Follow-up Daten und Todesfällen durch regelmäßige Abgleiche mit den umgebenden Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Einwohnermeldeämtern sicher gestellt.

Nach einheitlich definierten Kriterien erfolgte die Auswahl der Patienten für die vorliegende Studie (vgl. Abschnitt 2.2). Die eingeschlossenen Teilnehmer wurden entsprechend des Datums ihrer Erstdiagnose und anhand der Art der Tumordetektion in verschiedene Kohorten eingeteilt.

2.2 Methoden

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand der Fragestellung der Studie ergaben sich folgende Einschlusskriterien :

1. Histologisch gesicherte Diagnose eines Kolonkarzinoms.
2. Zeitraum der Diagnosestellung zwischen dem 01.01.1992 und dem 31.12.2011.
3. Umfassende Dokumentation von Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf.
4. Überwiegende Therapie des Patienten durch die chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg.
5. Kein Vorliegen eines anderen Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.
6. Bekanntes UICC Stadium.
7. Nur für den 2. Teil der Studie zutreffend: Dokumentation der Intention der Koloskopie (Symptome versus Vorsorge).

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 1033 Patienten erfasst, von denen 77 (für Teil 1) bzw. 91 Patienten (für Teil 2) die Einschlusskriterien nicht erfüllten und aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Die bereinigte Kohorte bestand aus 956 Teilnehmern für Studienteil 1 und 942 Studienteilnehmer für Teil 2.

2.2.2 Ethik

Die Erfassung der Patientendaten durch die WID und deren wissenschaftliche Analyse wurden von der institutionellen Prüfstelle genehmigt. Vom Ethikkomitee der Universität Würzburg wurden all jene Studien mit Daten aus der WID

Patienten und Methoden

bewilligt, die retrospektiv und anonymisierter Natur sind. Der Verwalter der internen Datenbank erteilte die Erlaubnis, für diese Studie auf die Daten des Registers zuzugreifen.

2.2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Neben den demographischen Patientenstammdaten wurden folgende Patientenmerkmale anhand der Daten der WID erhoben und mit Hilfe des elektronischen Datensystems der Klinik ergänzt: Tumorlokalisierung, Diagnosezeitpunkt, Krankheitsstadium, primäre und adjuvante Therapie, Begleiterkrankungen, BMI, Art der Tumordetektion, histologische Diagnose basierend auf den Kodierungsstandards der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD), Daten zur Dauer des stationären Aufenthaltes, zu Metastasen und Rezidiven, ausgewählte Laborparameter, weitere Ergebnisse aus Staging, Therapie und Krankheitsverlauf und tumorbedingte Todesfälle.

Die Daten aus allen ambulanten und stationären Aufenthalten der Patienten wurden retrospektiv durchgesehen, um zusätzliche Informationen zu stattgefundenen Chemotherapien, Detektion von Fernmetastasen und Rezidiven und den Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des letzten Follow-up's herauszufinden.

Das Tumorstadium wurde präoperativ anhand des klinischen Staging (cUICC) beurteilt und postoperativ anhand des histologischen Befundes des Pathologen (pUICC) nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC festgelegt. Die Diagnosesicherung erfolgte anhand des endgültigen histopathologischen Befundes. Die notwendigen Gewebeproben wurde im Rahmen einer Koloskopie oder Operation gewonnen. Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik wurde bei allen Patienten, wenn technisch möglich, eine komplette Koloskopie, eine Sonographie des Abdomens, ein Röntgen des Thorax in 2 Ebenen und später

Patienten und Methoden

auch eine CT bzw. MRT des Abdomens und des Thorax durchgeführt. Als Verlaufsparemeter wurde bei allen Patienten der Tumormarker Karzinoembryonales Antigen (CEA) bestimmt. Die Patienten erhielten eine an ihren Wunsch, an das jeweilige Tumorstadium und ihren Allgemeinzustand adaptierte Therapie (Operation, Chemotherapie), die sich im Laufe der 20 Jahre hauptsächlich hinsichtlich der Art der Chemotherapie und der Therapie der Fernmetastasen änderte. Einen für die Datenauswertung entscheidenden Parameter stellte das Gesamtüberleben der Patienten abhängig vom Tumorstadium und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. der daraus resultierenden Art der Therapie dar. Zusätzlich wurde der Einfluss der Art der Tumordetektion auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Die Angaben zur Überlebenszeit der Patienten wurden, soweit diese nicht dem Tumorregister zu entnehmen waren, durch Anfragen bei den niedergelassenen weiterbetreuenden Ärzten und den entsprechenden Einwohnermeldeämtern ergänzt.

Ursachen für einen Behandlungsabbruch oder eine Umstellung der Therapie waren Krankheitsprogression, nicht tolerierbare Nebenwirkung der Therapie oder Wunsch der Patienten.

2.2.4 Follow-up

Die postoperative strukturierte Nachsorge besteht aus ambulanten Kontrollen in der Klinik bzw. beim niedergelassenen betreuenden Hausarzt, Onkologen oder Gastroenterologen. Alle erhobenen Daten werden im 3-monatigen Intervall für mindestens 10 Jahre in die Datenbank des Tumorregisters eingepflegt. Nach 10 Jahren werden die Daten einmal jährlich retrospektiv erfasst.

Das Follow-up wird anhand von Protokollen entsprechend der Tumorentität und des Tumorstadiums per Anamnese, körperlicher Untersuchung und Abdominalsonographie zur Detektion von Lebermetastasen nach 6, 12 und 18

Patienten und Methoden

Monaten und anschließend jährlich durchgeführt. Eine routinemäßige Computertomographie erfolgt 3 Monate nach Abschluss der Therapie. Der Tumormarker CEA wird für mindestens 2 Jahre alle 6 Monate bestimmt, in den folgenden 3 Jahren jährlich. Eine Koloskopie erfolgt 6-12 Monate postoperativ, danach alle 5 Jahre.

Die strukturierte engmaschige Nachsorge endet entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie 5 Jahre nach Therapieende, da 85% der Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre nach kurativer Therapie auftreten. Die weitere Betreuung erfolgt individuell an den jeweiligen Patienten angepasst. Das mediane Follow-up dieser Studie lag bei 54,5 Monaten.

2.2.5 Untersuchungszeitraum und Kohortenbildung

Der Untersuchungszeitraum der Studie wurde auf 20 Jahre festgelegt. Die Patienten wurden anhand des Datums ihrer Erstdiagnose in 2 Kohorten entsprechend der Zeiträume 1992-2001 und 2002-2011 unterteilt. Die Zensur nach dem Jahr 2001 wurde analog zur vergleichbaren Studie von Wiegering et al. ⁷⁸ in diesem Jahr gewählt. Ergänzend – und weil vergleichbare Ergebnisse ausblieben – wurden die Untersuchungen mit neuen Zeiteinteilungen durchgeführt, welche nach Kerscher et al. ⁷⁹ der Einführung neuer Therapieschemata am UKW entsprechen und einen besseren Vergleich der verschiedenen Therapien untereinander erlauben. Es ergaben sich 3 neue Zeiträume, auf die die verbleibenden 956 Patienten der Kohorte verteilt wurden: Januar 1992 bis August 1994, September 1994 bis August 2004 und September 2004 bis Dezember 2011.

Um die möglichen Vorteile einer Vorsorgekoloskopie herauszuarbeiten, wurde die Kohorte nochmals neu definiert. Patienten mit unklarer Tumordetektion wurden ausgeschlossen, die verbleibenden 942 Teilnehmer wurden in eine Symptomgruppe (Tumor wurde aufgrund von Beschwerden detektiert) und eine

Patienten und Methoden

Vorsorgegruppe (Tumordetektion war Zufallsbefund im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie) unterteilt (Abbildung 3).

Ende des Beobachtungszeitraums für diese Studie und Stichtag für die Auswertung der Überlebenszeit war der 08.05.2014. Zu diesem Zeitpunkt waren 418 Patienten der Studie Teil 1 (bzw. 404 der Studie Teil 2) der 956 (942) Patienten noch am Leben, während 538 (538) der Patienten bereits verstorben waren.

Patienten und Methoden

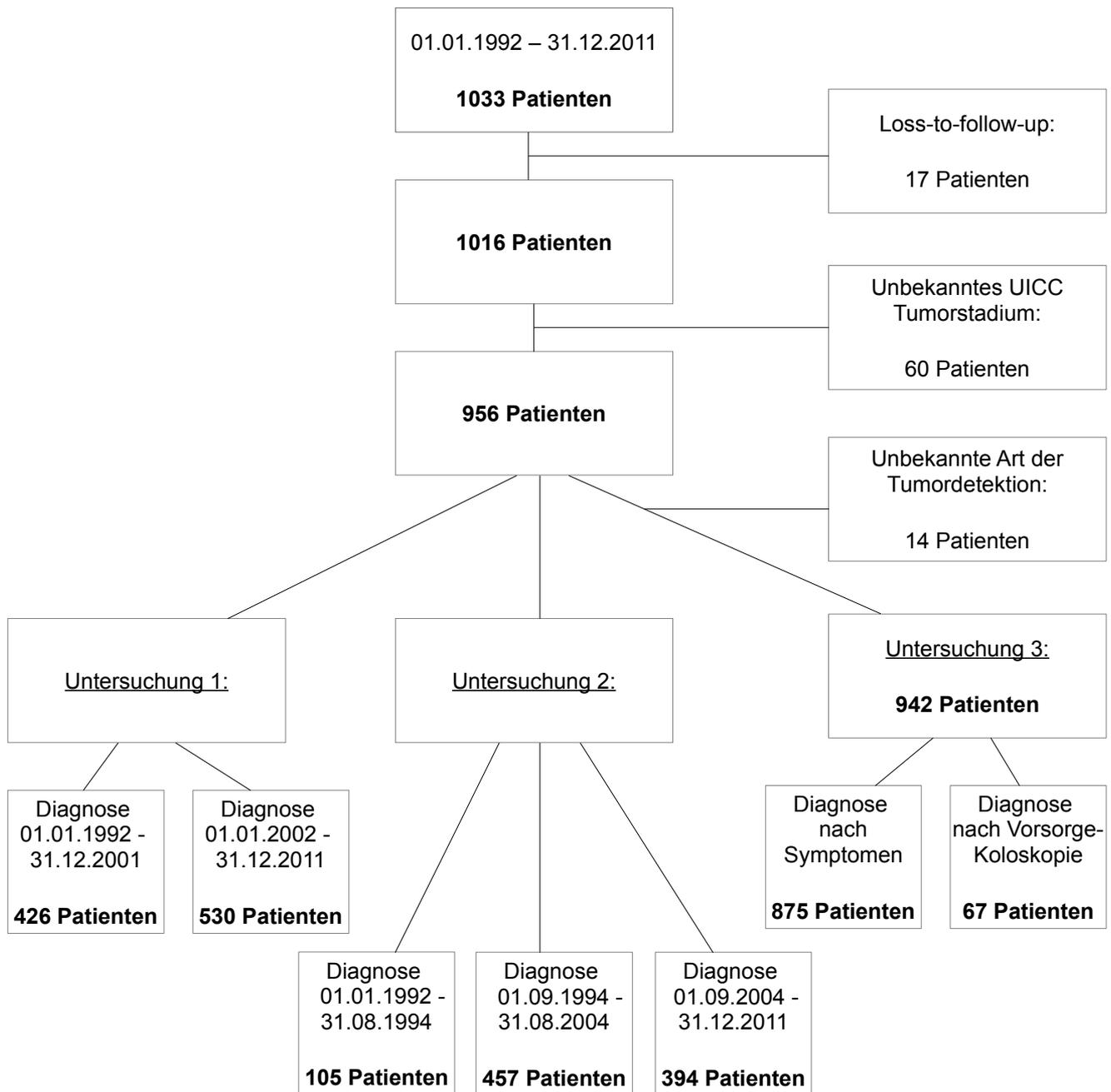


Abb. 3 Kohortenbildung

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 23.0 für Windows erstellt.

Mittels deskriptiver Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannen berechnet, um Geschlechts- und Altersverteilung, Tumorstadien, Begleiterkrankungen, BMI, Tumorlokalisation, Therapie und Art der Tumordetektion zu beschreiben. Kategoriale Daten wurden anhand des Chi-Quadrat Tests nach Pearson ausgewertet, metrische Daten bei 2 Kohorten per t-Test für unabhängige Stichproben, bei 3 Kohorten mittels Varianzanalyse. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen. Durch die Berechnung standardisierter Residuen konnten signifikante Ergebnisse genauer untersucht werden, da dadurch überzufällige Abweichungen von bei Unabhängigkeit erwarteten Werten deutlich gemacht werden konnten.

Die Feststellung von Varianzhomogenität erfolgte mittels Levene-Test. Bei $p < 0,05$ wurde Varianzgleichheit angenommen (Δ signifikant), war $p > 0,05$, wurde die Nullhypothese bei nicht gleichen Varianzen abgelehnt (Δ nicht signifikant, n. s.).

Für Überlebenszeitanalysen kamen Kaplan-Meier Analysen und Log Rank Tests zur Detektion signifikanter Unterschiede im Gesamtüberleben zur Anwendung. Mit der Kaplan-Meier Berechnung kann das kumulative Überleben einer Kohorte auch in Anwesenheit zensierter Daten abgeschätzt werden. Dadurch konnten auch Patienten mit in die Berechnung eingeschlossen werden, deren Verlauf nicht bis zum Tod erfasst wurde. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben der Patienten. Dieses wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum Eintritt eines Rezidivs bzw. bis zum Tod. Um die Krankheitsverläufe der verschiedenen Kohorten zu vergleichen, wurden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten angegeben.

Durch uni- und multivariate Analysen wurde die prognostische Bedeutung

Patienten und Methoden

einzelner Faktoren inklusive deren Hierarchie ermittelt. Die zu vergleichenden Kohorten wurden jeweils getrennt betrachtet, um die Resultate entsprechend der verschiedenen Diagnostik- bzw. Therapievarianten gegenüberstellen zu können.

Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines zur Auswertung

Die Ergebnisse basieren auf retrospektiv erhobenen Daten der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg von ursprünglichen 1033 Patienten mit Kolonkarzinom im Erhebungszeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.12.2011. Die Ergebnisauswertung erstreckt sich auf zwei Teilbereiche.

Teil 1 der Studie bezieht sich auf die Änderungen in der Therapie im gesamten Untersuchungszeitraum und die dadurch induzierten Auswirkungen auf das Outcome der Patienten. Hierzu wurde die Patientenkohorte zunächst in 2 und anschließend in 3 Gruppen, abhängig vom Datum der Diagnosestellung, aufgeteilt.

Teil 2 der Studie bezieht sich auf die Art der Tumordetektion, per Vorsorgekoloskopie oder als Folge von Symptomen bzw. als Zufallsbefund. Hierzu wurde die Kohorte in eine Symptom- und eine Vorsorge-Gruppe unterteilt.

Von den 1016 Patienten wurden 77 Patienten für den Teilbereich eins und 91 Patienten für den Teilbereich zwei ausgeschlossen (siehe 2.2.1). Von den übrigen 956 (bzw. 942) Patienten sind innerhalb des Untersuchungszeitraums 358 (bzw. 355) Patienten tumorbedingt verstorben, 180 (bzw. 183) Patienten verstarben tumorunabhängig und 418 (bzw. 404) Patienten lebten am Ende des Erhebungszeitraums noch.

Abbildung 4 zeigt die Lokalisationsverteilung der kolorektalen Karzinome aller Patienten, die über 20 Jahre am Universitätsklinikum Würzburg aufgrund eines solchen Karzinoms therapiert wurden.

Zu 99,7% lag ein Adenokarzinom vor, in den restlichen 0,3% der Fälle ein Lymphom.

Ergebnisse

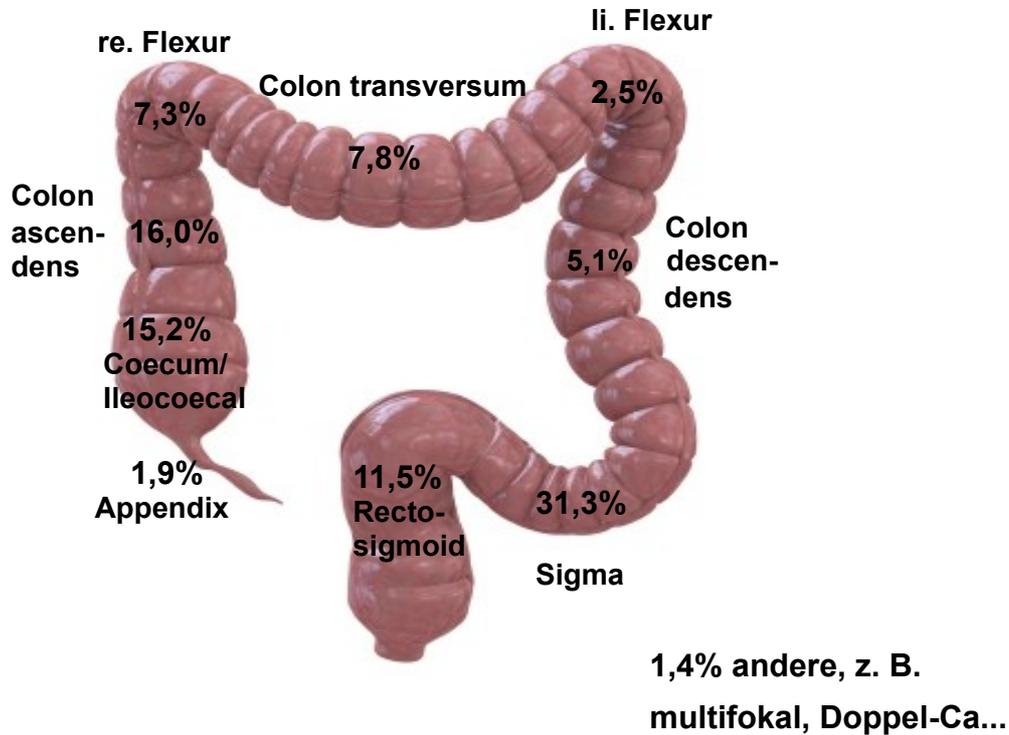


Abb. 4 Tumorlokalisation, Verteilung am UKW, n=1016

3.2 Teil 1: Auswirkungen der Therapieänderungen auf das Patienten-Outcome

3.2.1 Patientenkohorte

Insgesamt wurden 1033 Patienten mit einem Kolonkarzinom zwischen 1992 und 2011 an der Universitätsklinik Würzburg behandelt. Von den ursprünglich 1033 Studienteilnehmern wurden für diesen Teil der Untersuchung 77 Patienten ausgeschlossen. Bei 17 Patienten fehlten ausreichende Follow-up Daten und bei 60 Patienten war das UICC Tumorstadium nicht bekannt. Das alleinige Fehlen zusätzlicher Informationen wie z. B. Tumorstadium (T), Lymphknotenstatus (N) oder Begleiterkrankungen führte nicht zum Ausschluss. So ergab sich für die Studie eine Kohorte von 956 Patienten.

Aufgrund einer Zensur nach dem Jahr 2001, analog zur vergleichbaren Studie

Ergebnisse

von Wiegering et al. mit von Rektumkarzinom betroffenen Patienten des UKW, ergaben sich innerhalb der Kohorte 2 Subgruppen, entsprechend des Zeitpunkts der Erstdiagnose der Patienten. Gruppe 1 umfasst Patienten mit der Erstdiagnose zwischen 1992 und 2001, Gruppe 2 besteht aus den Patienten mit Diagnosedatum zwischen 2002 und 2011.

In einer weiteren Analyse wurde die Gesamt-Kohorte in 3 Gruppen unterteilt, die die Zeiträume verschiedener Behandlungsären mit der Einführung neuer Therapieschemata am UKW widerspiegeln. Vor September 1994 war die Chemotherapie kein Standard in der Behandlung des Kolonkarzinoms (Kohorte 1, n=105). Zwischen September 1994 und August 2004 galt 5-FU als Standardtherapie (Kohorte 2, n=457) und ab September 2004 wurden multimodale Chemotherapeutika mit Oxaliplatin und monoklonalen Antikörpern angewandt (Kohorte 3, n=394 Patienten).

3.2.2 Demographisches

Mit 57,1% überwog der Anteil an Männern innerhalb der Kohorte, allerdings nicht signifikant. Dies zeigte sich in allen Untersuchungszeiträumen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 18,6 und 92,6 Jahre alt (Mittelwert: 68,0 +/- 12,0; Abbildung 5; Tabelle 6 und 7). Im Untersuchungszeitraum von 20 Jahren waren die Patienten bei späterem Datum der Erstdiagnose tendenziell, aber nicht signifikant, älter .

Ergebnisse

Altersverteilung



Abb. 5 Altersverteilung der Gesamtkohorte nach Geschlecht

Die Prävalenz von Begleiterkrankungen nahm im Untersuchungszeitraum signifikant zu (47,0% versus 61,3%, $p < 0,001$ bzw. 39,6% versus 55,1% . 58,6%, $p = 0,003$; Abbildung 6; Tabelle 6 und 7).

Ergebnisse

Begleiterkrankungen

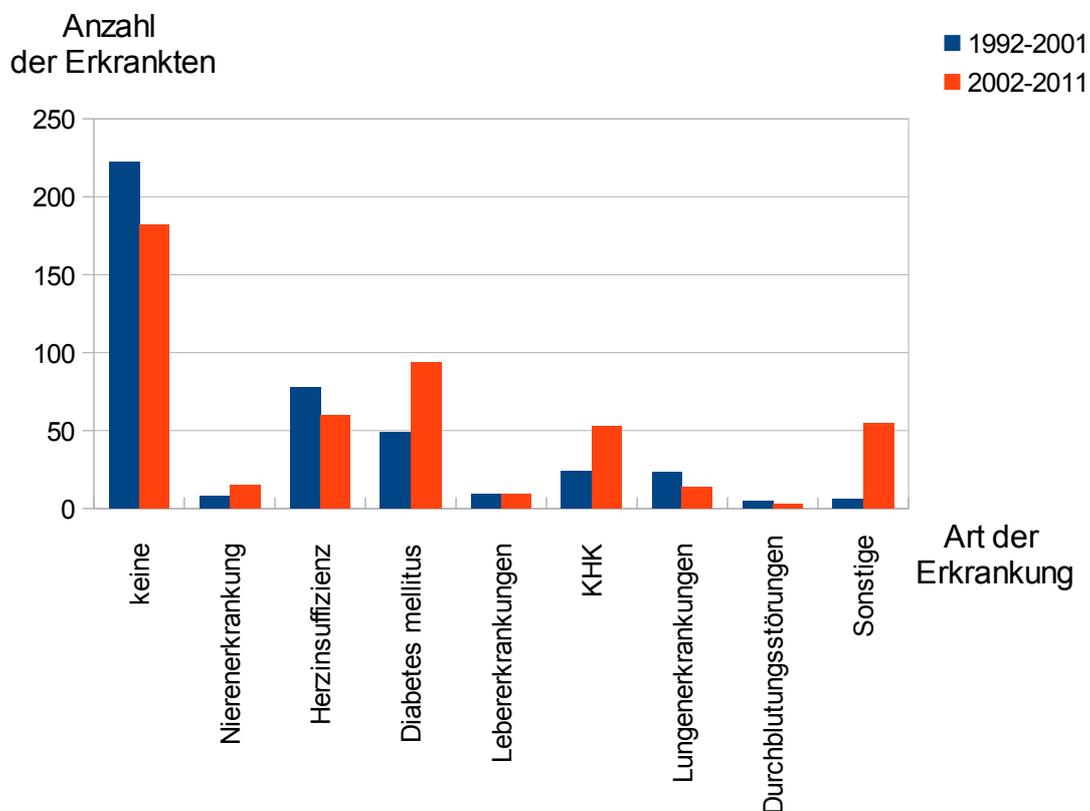


Abb. 6 Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen, Vergleich Subgruppe 1 versus Subgruppe 2 nach Datum der Erstdiagnose

Zwischen 1992-2001 und 2002-2011 zeigte sich eine signifikante Verlagerung hin zu mehr Patienten mit einem BMI über 25 kg/m² ($p=0,012$; Abbildung 7; Tabelle 6).

Ergebnisse

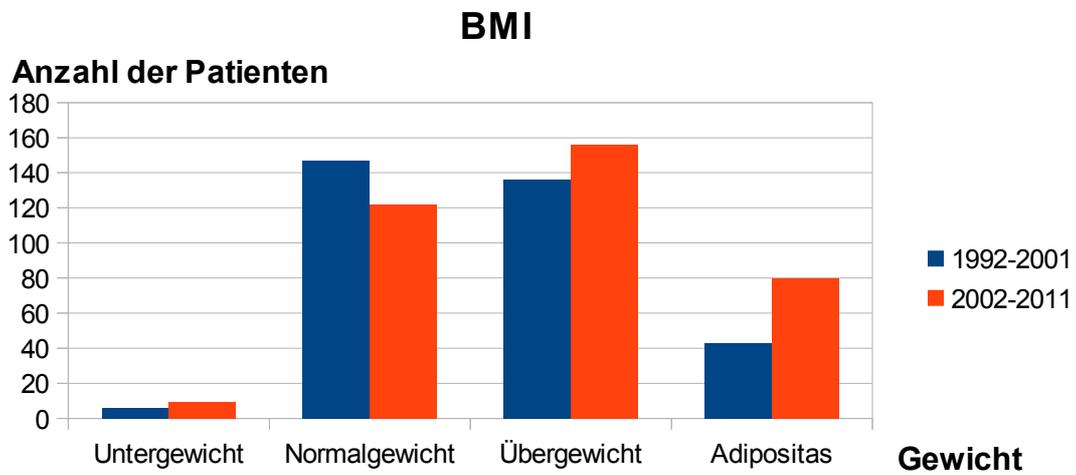


Abb. 7 BMI, Vergleich Subgruppe 1 versus Subgruppe 2 nach Datum der Erstdiagnose

Die Lokalisation des Tumors im Darm unterschied sich innerhalb der Gruppen nicht signifikant, rechtsseitige Tumoren waren insgesamt etwas seltener. (Tabelle 6 und 7).

Ergebnisse

Tab. 6 Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 - 2001 n=426		2002 - 2011 n=530		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht					
männlich	234	54,9	312	58,9	0,221
weiblich	192	45,1	218	41,1	
Alter					
Mittelwert (SD)	67,2 (12,2)		68,7 (11,8)		0,064
Median (Bereich)	68,3 (18,6 – 90,3)		69,7 (28,3 – 92,6)		
Begleiterkrankungen					
ja	187	47,0	283	61,3	<0,001
nein	211	53,0	179	38,7	
BMI (kg/m²)					
<18,5	6	1,9	8	2,3	0,012
18,5-25,0	135	43,3	118	33,6	
>25,0	171	54,8	225	64,2	
Tumorlokalisation					
links	201	47,2	281	53,0	0,430
rechts und Colon					
transversum	215	50,4	246	46,4	
multipel	10	2,3	3	0,6	

Ergebnisse

Tab. 7 Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 – 08/1994 n=105		09/1994 – 08/2004 n=457		09/2004 – 2011 n=394		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht							
männlich	60	57,1	247	54,0	239	60,7	0,151
weiblich	45	42,9	210	46,0	155	39,3	
Alter							
Mittelwert (SD)	66,4 (12,0)		68,4 (11,9)		68,0 (12,0)		0,295
Median (Bereich)	67,0 (29,3 - 90,3)		69,6 (18,6 – 90,6)		69,4 (28,3 – 92,6)		
Begleiterkrankungen							
ja	40	39,6	228	55,1	202	58,6	0,003
nein	61	60,4	186	44,9	143	41,4	
BMI (kg/m²)							
<18,5	2	2,4	7	2,2	5	2,0	0,274
18,5-25,0	37	43,5	134	41,5	82	32,2	
>25,0	46	54,1	182	56,3	168	65,9	
Tumorlokalisation							
links	54	51,4	225	49,2	203	51,5	0,553
rechts und Colon							
transversum	49	46,6	223	48,8	189	47,9	
multipel	2	1,9	9	2,0	2	0,5	

3.2.3 Tumorstadien

Tabelle 8 und 9 zeigen die Verteilung der Patienten auf die postoperativ vom Pathologen festgelegten TNM und UICC Stadien. Hier ergaben sich innerhalb des Untersuchungszeitraums keine signifikanten Veränderungen.

Durchschnittlich wurden im Rahmen der Operation pro Patient 20 Lymphknoten (LK) entnommen und dem Pathologen zur Begutachtung zugeführt. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten stieg im Verlauf von durchschnittlich 12

Ergebnisse

untersuchten Lymphknoten 1992 auf durchschnittlich 25 untersuchte Lymphknoten 2011 an.

Tab. 8 Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 - 2001 n=426		2002 - 2011 n=530		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
pUICC					
0	1	0,2	1	0,2	0,854
I	78	18,3	100	18,9	
II	137	32,2	165	31,1	
III	96	22,5	134	25,3	
IV	114	26,8	130	24,5	
pT		n=425		n=528	
pTis	1	0,2	1	0,2	0,200
I	32	7,5	35	6,6	
II	62	14,6	88	16,7	
III	238	56,0	320	60,6	
IV	92	21,6	84	15,9	
pN		n=424		n=527	
-	236	55,7	290	55,0	0,547
+	188	44,3	237	45,0	

Ergebnisse

Tab. 9 Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 – 08/1994 n=105		09/1994 – 08/2004 n=457		09/2004 – 2011 n=394		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
pUICC							
0	0	0	1	0,2	1	0,3	0,471
I	21	20,0	87	19,0	70	17,8	
II	26	24,8	151	33,0	125	31,7	
III	26	24,8	97	21,2	107	27,2	
IV	32	30,5	121	26,5	91	23,1	
pT							
			n=456		n=392		
pTis	0	0	1	0,2	1	0,3	0,589
I	10	9,5	30	6,6	27	6,9	
II	15	14,3	72	15,8	63	16,1	
III	61	58,1	256	56,1	241	61,5	
IV	19	18,1	97	21,3	60	15,3	
pN							
	n=105		n=454		n=392		
-	54	51,4	257	56,6	215	54,8	0,516
+	51	48,6	197	43,4	177	45,2	

3.2.4 Therapeutisches Management

Die Durchführung adjuvanter Chemotherapie nahm im Zeitverlauf signifikant zu. Während 80,0% der Patienten vor September 1994 keinerlei adjuvante Therapie erhielten, wurden im dritten Zeitraum 40,4% mit zusätzlicher Chemotherapie behandelt ($p < 0,001$). Betrachtet man die Subgruppe der Patienten (UICC Stadium III und IV), die laut Leitlinie mit adjuvanter Chemotherapie behandelt werden sollen, wird dieser Unterschied noch deutlicher. Im ersten Untersuchungszeitraum erhielten 36,2% der Patienten im UICC Stadium III oder IV eine adjuvante Chemotherapie, nach September 2004

Ergebnisse

waren es 71,2% ($p < 0,001$; Tabelle 10 und 11).

Tab. 10 Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 - 2011 n=210		2002 - 2011 n=264		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Therapie adjuvant Pat. in pUICC III,IV					
keine	110	52,4	85	32,2	
Chemotherapie	100	47,6	179	67,8	<0,001

Tab. 11 Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt

Faktor	1992 – 08/1994 n=58		09/1994 – 08/2004 n=218		09/2004 – 2011 n=198		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Therapie adjuvant Pat. In pUICC III, IV							
keine	37	63,8	101	46,3	57	28,8	
Chemotherapie	21	36,2	117	53,7	141	71,2	<0,001

3.2.5 Überlebensraten

Die Gesamt 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten von 1992 bis 2011 beträgt 63,9%. Das Outcome der Gesamt-Kohorte hat sich im Verlauf tendenziell, aber nicht signifikant verbessert. Zwischen 1992 und 2001 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 61,4%, zwischen 2002 und 2011 stieg sie auf 66,0% an ($p=0,292$; Abbildung 8). Bei der Untersuchung der drei Diagnosezeiträume ergaben sich 5-Jahres-Überlebensraten von 59,6% im ersten, 60,8% im zweiten

Ergebnisse

und 69,1% im dritten Zeitraum ($p=0,149$; Abbildung 9).

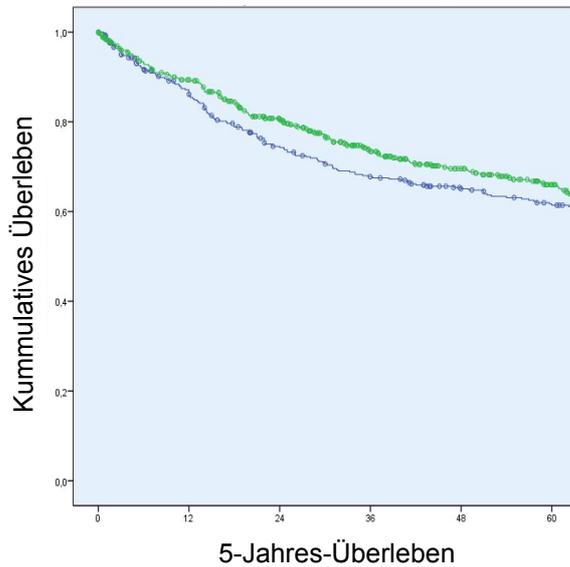


Abb. 8 Überlebensraten, entsprechend des Diagnosedatums, blau: 1992-2001, grün: 2002-2011

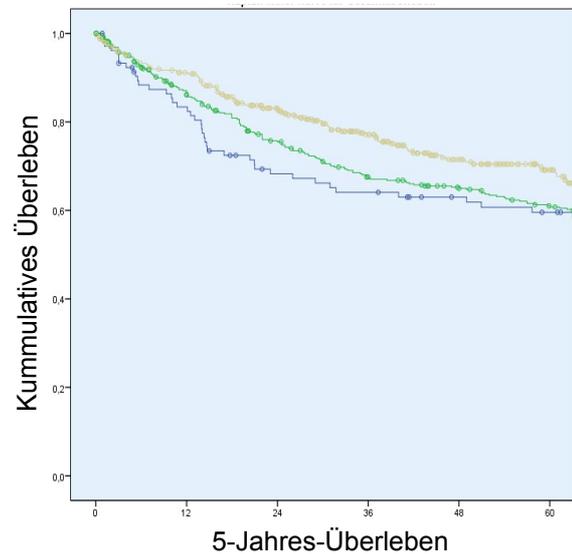


Abb. 9 Überlebensraten, entsprechend des Diagnosedatums, blau: 1992-08/2004, grün: 09/1994-08/2004, gelb: 09/2004-2011

3.2.6 Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebensraten

Im Vergleich des Gesamt-Überlebens aller Patienten, abhängig vom jeweiligen UICC Stadium und unabhängig vom Diagnosezeitpunkt, ergeben sich neben einer Korrelation des Überlebens mit dem UICC Stadium signifikante Unterschiede im Outcome der Patienten zwischen allen UICC Stadien. Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben beträgt für Patient im UICC Stadium I 90,2%, im Stadium II 85,6%, im Stadium III 65,3% und 17,9% für Patienten im Stadium IV ($p<0,001$; Abbildung 10).

Ergebnisse

Neben dem Überlebensvorteil durch kleinere UICC Stadien hat sich tendenziell auch das Outcome der Patienten innerhalb des UICC Stadiums verbessert. Hiervon haben vor allem Patienten im UICC Stadium IV profitiert. Die Überlebensraten lagen vor 2002 bei 14,1% und stiegen nach 2002 auf 21,8% an (n. s.; Tabelle 12) bzw. verdoppelten sich nahezu von 16,6% vor 09/1994 auf 30,2% nach 09/2004 (n. s.; Tabelle 13).

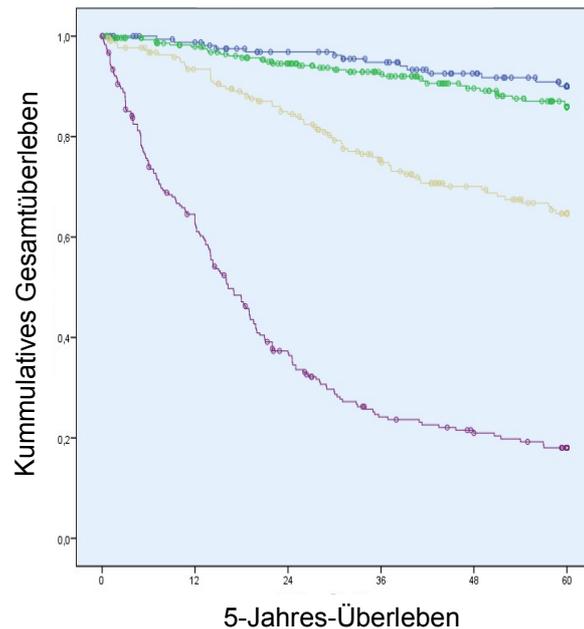


Abb. 10 Überlebensraten, entsprechend des UICC Stadiums (blau: UICC I, grün: UICC II, gelb: UICC III, lila: UICC IV)

Tab. 12 Überleben nach 5 Jahren nach UICC Stadium, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt

pUICC	TNM			Anteil	5-Jahres-Überlebensraten		
					1992-2001	2002-2011	p-value
0	Tis			0.2%	-	-	-
I	T I	N 0		18.6%	85.9%	93.7%	0.610
	T II						
II	T III	N 0		31.6%	85.3%	85.7%	0.690
	T IV						
III	T I,II	N I,II	M 0	24.1%	63.9%	66.2%	0.659
	T III	N I,II					
	T IV	N I,II					
IV	jedes T	jedes N	M I	25.5%	14.1%	21.8%	0.247

Ergebnisse

Tab. 13 Überleben nach 5 Jahren nach UICC Stadium, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt

pUICC	TNM			Anteil	5-Jahres-Überlebensraten			
					1992-08/1994	09/1994-08/2004	09/2004-2011	p-value
0	Tis			0,2%	-	-	-	-
I	T I			18,6%	85,0%	89,5%	92,1%	0,651
	T II							
II	T III	N 0		31,6%	91,6%	83,0%	87,8%	0,243
	T IV							
III	T I,II	N I,II	M 0	24,1%	56,5%	65,7%	66,6%	0,854
	T III	N I,II						
	T IV	N I,II						
IV	jedes T	jedes N	M I	25,5%	16,6%	11,6%	30,2%	0,062

3.2.7 Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebensraten

Laut Leitlinie ist die adjuvante Chemotherapie in erster Linie für Patienten der UICC Stadien III und IV vorgesehen (siehe 1.1.9). Patienten im Stadium III, die keine adjuvante Therapie erhalten haben, zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62,0% versus 67,1% bei Patienten mit adjuvanter Therapie ($p=0,126$; Tabelle 14). Im Stadium IV steigt die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant von 7,6% ohne Therapie auf 25,4% mit Therapie ($p<0,001$; Tabelle 14).

Ergebnisse

Tab. 14 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien UICC III und IV, ohne versus mit Chemotherapie

5-Jahres-Überlebensrate	ohne Chemotherapie n=195	mit Chemotherapie n=279	p-value
UICC III	n=90 (46,2%) 5-JÜR: 62,0%	n=140 (50,2%) 5-JÜR: 67,1%	p=0,126
UICC IV	n=105 (53,8%) 5-JÜR: 7,6%	n=139 (49,8%) 5-JÜR: 25,4%	p<0,001

In Tabelle 15 sind die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie dargestellt. Hier wurde die Kohorte entsprechend der Zeitpunkte der Einführung neuer Therapieansätze am UKW in 3 Gruppen unterteilt, um das Outcome der Patienten besser vergleichen zu können.

Tab. 15 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt (UICC III und IV)

	Gesamt- Überleben in %	1992-08/1994	09/1994-08/2004	09/2004-2011	p-value
keine Chemotherapie	n=195 (41,1%) 5-JÜR: 32,5%	n=37 (63,8%) 5-JÜR: 39,2%	n=101 (46,3%) 5-JÜR: 27,6%	n=57 (28,4%) 5-JÜR: 38,8%	0.674
unbekannte Chemotherapie	n=43 (9,1%) 5-JÜR: 41,5%	n=10 (17,2%) 5-JÜR: 40,0%	n=27 (12,4%) 5-JÜR: 43,9%	n=6 (3,0%) 5-JÜR: 33,3%	0.712
5-FU/FA, Capecitabin	n=107 (22,6%) 5-JÜR: 42,6%	n=11 (19,0%) 5-JÜR: 18,2%	n=69 (31,7%) 5-JÜR: 42,6%	n=27 (13,6%) 5-JÜR: 52,3%	0.009
5-FU/FA+Oxaliplatin/Irinotecan	n=101 (21,3%) 5-JÜR: 59,5%	n=0	n=21 (9,6%) 5-JÜR: 28,6%	n=80 (40,4%) 5-JÜR: 70,1%	<0.001
Chemotherapie +AK	n=28 (5,9%) 5-JÜR: 24,6%	n=0	n=0	n=28 (14,1%) 5-JÜR: 24,6%	-

Ergebnisse

Die Überlebensraten der Patienten haben sich unter der Therapie mit 5-FU und Folinsäure bzw. Capecitabin im Verlauf signifikant verbessert (Abbildung 11). Durch die Einführung von Oxaliplatin bzw. Irinotecan wurde nochmals eine signifikante Überlebenszeitverlängerung erreicht (Abbildung 12). Ein möglicher Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Antikörpern konnte aufgrund der kleinen Patientenzahl und der zu kurzen Nachbeobachtungszeit in dieser Studie nicht untersucht werden.

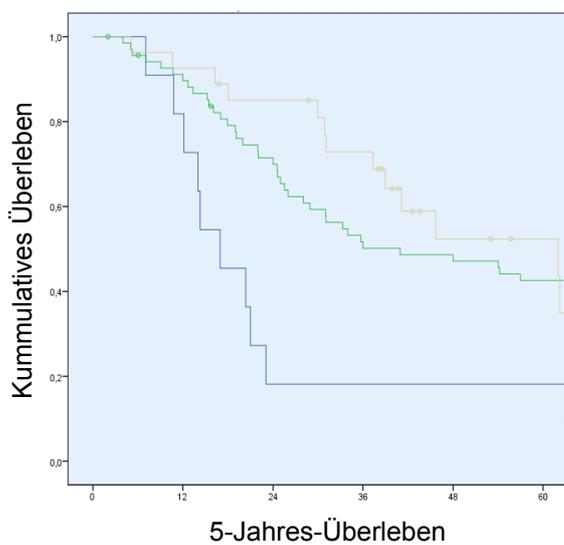


Abb. 11 Überlebensraten unter der Therapie mit 5-FU/FA, Capecitabin (blau: 1992-08/1994, grün: 09/1994-08/2004, gelb: 09/2004-2011)

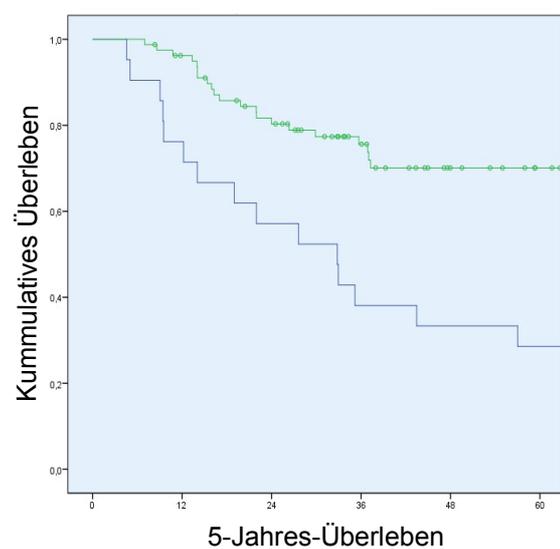


Abb. 12 Überlebensraten unter der Therapie mit 5-FU/FA + Oxaliplatin/Irinotecan (blau: 09/1994-08/2004, grün: 09/2004-2011)

Vergleicht man die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten ohne Chemotherapie mit denen derer, die 5-FU/FA oder Capecitabin erhielten, überlebten die Patienten mit adjuvanter Therapie signifikant besser ($p=0,006$; Abbildung 13). Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten ohne Chemotherapie mit denen derer, die 5-FU/FA und Oxaliplatin oder Irinotecan erhielten, fiel der Überlebensvorteil der adjuvant therapierten Patienten noch deutlicher aus ($p<0,001$; Abbildung 14).

Ergebnisse

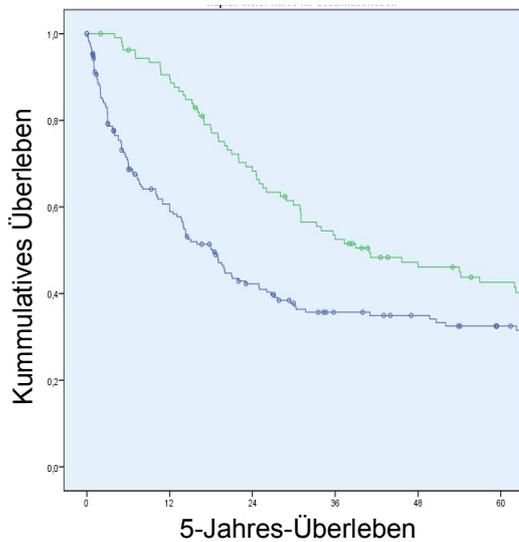


Abb. 13 Überlebensraten, keine Chemotherapie (blau) . 5-FU/FA oder Capecitabin (grün), UICC III und IV

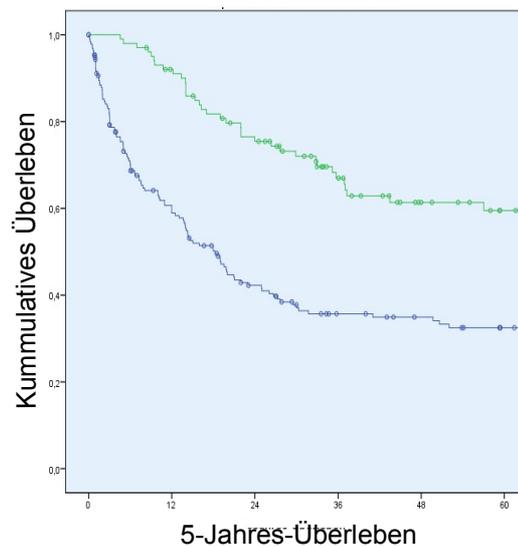


Abb. 14 Überlebensraten, keine Chemotherapie (blau) . 5-FU/FA und Oxaliplatin oder Irinotecan (grün), UICC III und IV

3.2.8 Subgruppenanalyse

Laut Leitlinie existiert keine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Allerdings zeigt sich bei den über 70-jährigen Patienten dieser Kohorte – unabhängig von der Art der Therapie - mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60,2% ein signifikant schlechteres Outcome als bei den bis zu 70-jährigen Patienten mit 67,0% 5-Jahres-

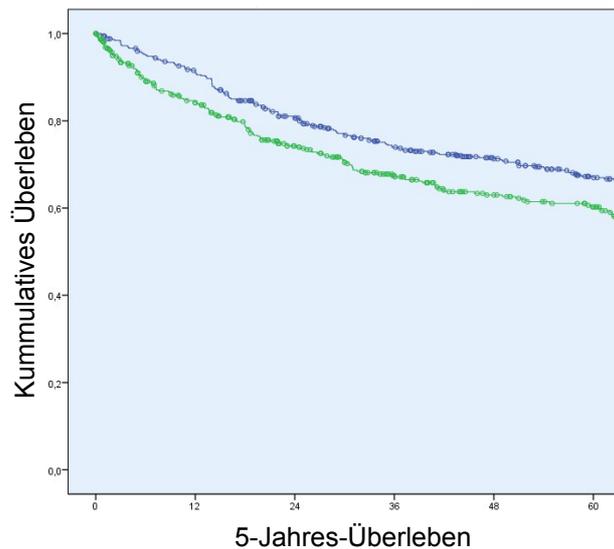


Abb. 15 Überlebensraten, entsprechend des Patientenalters (blau: ≤ 70 Jahre, grün: > 70 Jahre)

Ergebnisse

Überlebensrate ($p=0,013$; Abbildung 15). Im UICC Stadium III und IV erhielten 75,4% der bis zu 70-Jährigen eine adjuvante Therapie und erreichten damit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,2% versus 40,9% bei den über 70-jährigen Patienten ($p=0,214$). Von den unter 70-Jährigen erhielten 24,6% keine adjuvante Therapie. Sie erreichten damit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 36,0% versus 30,1% der über 70-Jährigen ohne Chemotherapie ($p=0,479$; Tabelle 16).

Tab. 16 5-Jahres-Überlebensraten für die gesamte Kohorte, für Patienten ohne bzw. mit Chemotherapie im UICC Stadium III und IV, jeweils ≤ 70 und >70 Jahre

5-Jahres-Überlebensrate	≤ 70 Jahre	>70 Jahre	p-value
Gesamte Kohorte	n=505 (52,8%) 5-JÜR: 67,0%	n=451 (47,2%) 5-JÜR: 60,2%	0,013
ohne Chemotherapie (UICC III und IV)	n=65 (24,6%) 5-JÜR: 36,0%	n=130 (61,9%) 5-JÜR: 30,1%	0,479
mit Chemotherapie (UICC III und IV)	n=199 (75,4%) 5-JÜR: 48,2%	n=80 (38,1%) 5-JÜR: 40,9%	0,214

3.3 Teil 2: Auswirkungen der Vorsorgekoloskopie auf das Patienten-Outcome

3.3.1 Patientenkohorte

Von den ursprünglichen 1033 Studienteilnehmern wurden für diesen Teil der Untersuchung 91 Patienten ausgeschlossen. Bei 17 Patienten fehlten ausreichende Follow-up Daten, 60 weitere Patienten wurden aufgrund eines unbekanntes UICC Tumorstadiums ausgeschlossen und in 14 Fällen war die Art der Tumordetektion unbekannt. Das alleinige Fehlen zusätzlicher Informationen wie z. B. Tumorstadium (T), Lymphknotenstatus (N) oder

Ergebnisse

Begleiterkrankungen führte nicht zum Ausschluss. So ergab sich für diesen Studienteil eine Kohorte von 942 Patienten. Innerhalb dieser Kohorte wurden 67 Patienten im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie diagnostiziert, während 875 Patienten diagnostiziert wurden, nachdem klinische Symptome auftraten.

3.3.2 Demographisches

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung der gegenübergestellten Kohorten, jedoch zeigte sich in der Früherkennungsgruppe, dass per Vorsorgekoloskopie mehr Tumoren bei Männern (64,2%) als bei Frauen (35,8%) detektiert wurden. In der Symptomgruppe ergab die Untersuchung, dass Männer im Durchschnitt 61 Tage nach Beginn der Beschwerden einen Arzt aufsuchten, Frauen dagegen nach 83 Tagen. Patienten der Screeninggruppe waren signifikant jünger (64,8 +/-8,8 versus 68,2 +/-12,2; $p=0,004$). In der Früherkennungsgruppe zeigte sich ein Trend hin zu weniger Begleiterkrankungen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Bezüglich des Body-Mass-Index ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Lokalisation der Tumoren im Darm unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant, es konnte in der Screening-Gruppe jedoch eine Tendenz hin zu häufigeren distalen Tumoren festgestellt werden (61,2% versus 49,7%; p -value 0,245; Tabelle 17).

Ergebnisse

Tab. 17 Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion

Faktor	Symptome n=875		Früherkennung n=67		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht					
männlich	492	56,2	43	64,2	0,205
weiblich	383	43,8	24	35,8	
Alter					
Mittelwert (SD)	68,2 (12,2)		64,8 (8,8)		0,004
Median (Bereich)	69,5 (18,6 – 92,6)		65,5 (43,3 – 80,7)		
Begleiterkrankungen					
ja	435	55,3	29	45,3	0,121
nein	351	44,7	35	54,7	
BMI (kg/m²)					
<18,5	14	2,3	0	0	0,618
18,5-25,0	232	38,7	21	36,2	
>25,0	354	59,0	37	63,8	
Tumorlokalisation					
links	435	49,7	41	61,2	0,245
rechts und Colon					
transversum	427	48,8	26	38,8	
multipel	13	1,5	0	0	

Ergebnisse

3.3.3 Tumorstadien

Abbildung 16 und Tabelle 18 zeigen die Verteilung der Patienten auf die postoperativ vom Pathologen festgelegten TNM und UICC Stadien. Von den 67 per Koloskopie entdeckten Tumorpatienten befanden sich 21 (31,3%) im UICC Stadium I, 20 (29,9%) im UICC Stadium II, 19 (28,4%) im UICC Stadium III und 7 (10,4%) im UICC Stadium IV. Von den 875 Patienten, die aufgrund ihrer Symptome detektiert wurden, befanden sich 155 (17,7%) im UICC Stadium I, 280 (32,0%) im UICC Stadium II, 205 (23,4%) im UICC Stadium III und 233 (26,6%) im UICC Stadium IV. Patienten, deren Diagnosestellung anhand vorausgehender Symptome erfolgte, befanden sich in einem signifikant höheren UICC Stadium ($p=0,009$) und in einem signifikant höheren T-Stadium ($p=0,032$). Des Weiteren zeigte sich eine Tendenz bezüglich vermehrt nodal positiver Befunde in der Symptomgruppe (n. s.).

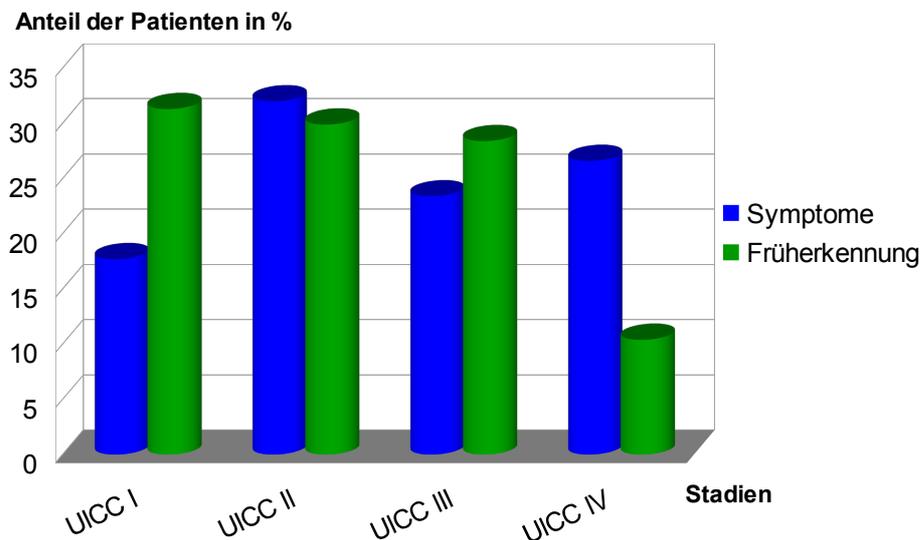


Abb. 16 UICC Stadienverteilung, entsprechend der Art der Tumordetektion

Ergebnisse

Tab. 18 Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion

Faktor	Symptome n=875		Früherkennung n=67		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
pUICC					
0	2	0,2	0	0	0,009
I	155	17,7	21	31,3	
II	280	32,0	20	29,9	
III	205	23,4	19	28,4	
IV	233	26,6	7	10,4	
pT					
	n=872				
pTis	2	0,2	0	0	0,032
I	59	6,8	8	11,9	
II	130	14,9	16	23,9	
III	511	58,6	38	56,7	
IV	170	19,5	5	7,5	
pN					
	n=870				
-	477	54,8	43	64,2	0,138
+	393	45,2	24	35,8	

3.3.4 Einführung der Vorsorgekoloskopie

In Deutschland ist die Vorsorgekoloskopie laut Leitlinie für die asymptomatische Bevölkerung ab dem Alter von 50 Jahren empfohlen. Die Kosten hierfür werden seit Herbst 2002 für Männer und Frauen ab 55 Jahren und seit Frühjahr 2019 für Männer ab 50 Jahren von den Krankenkassen übernommen. In diesem Zusammenhang verdoppelte sich nach 2002 die Rate der durch Vorsorgekoloskopie diagnostizierten Kolonkarzinome in der vorliegenden Kohorte nahezu. Vor 2002 erfolgte die Tumordetektion bei 4,9% der Patienten im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie, wohingegen nach 2002 mit 8,9% signifikant mehr Patienten per Vorsorgekoloskopie detektiert wurden ($p=0,019$;

Ergebnisse

Abbildung 17).

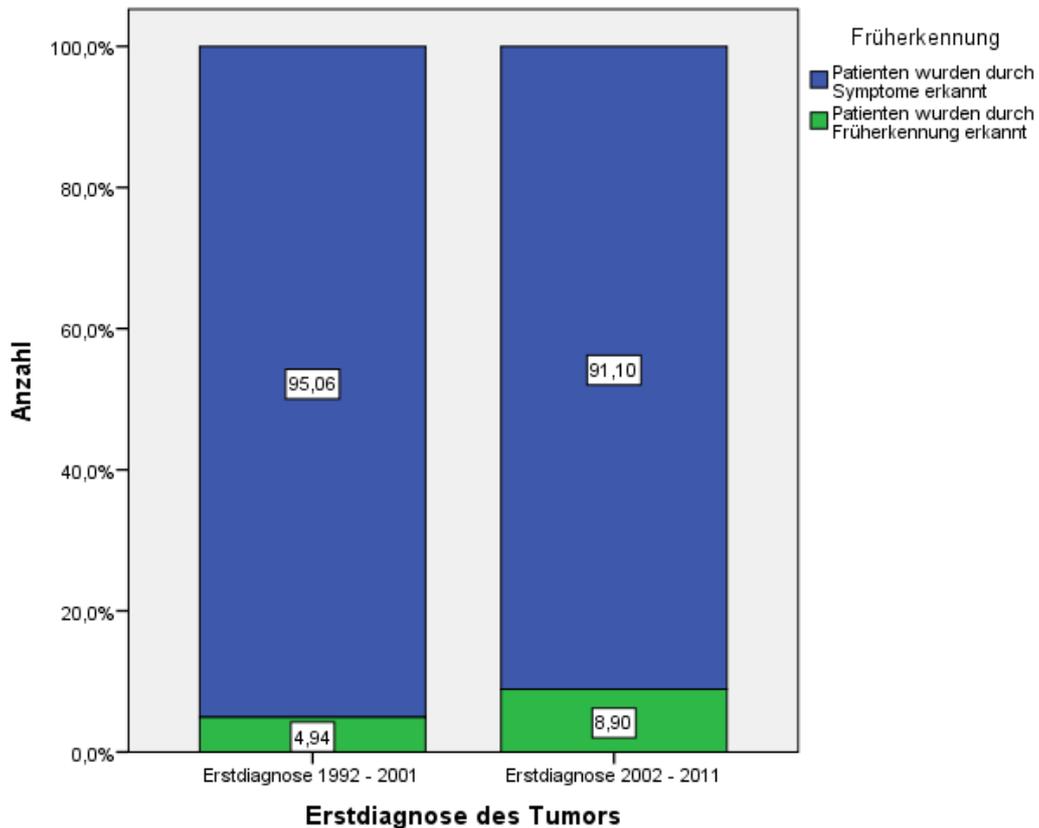


Abb. 17 Prozentuale Verteilung der Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung

3.3.5 Therapeutisches Management

Patienten der Vorsorgekoloskopiegruppe in den Tumorstadien UICC III und IV unterzogen sich signifikant häufiger einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie als diejenigen, die aufgrund von Symptomen diagnostiziert wurden (84,6% versus 55,0%; $p=0,032$; Tabelle 19).

Ergebnisse

Tab. 19 Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion

Faktor	Symptome n=430		Früherkennung n=26		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
postoperative Therapie im Stadium UICC III und IV					
keine	189	43,2	4	15,4	0,032
Chemotherapie	241	55,0	22	84,6	
Radiotherapie	1	0,2	0	0	
Chemo-Radio	7	1,6	0	0	

3.3.6 Überlebensraten

Vergleicht man die Überlebensraten aller Patienten beider Kohorten (alle UICC Stadien zusammen), abhängig von der Art der Tumordetektion, ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Früherkennungs-Patienten

verglichen mit den Patienten der Symptomgruppe. (p=0,001;

Abbildung 18) Die Früherkennungsgruppe erreicht im 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben 97,0%, 85,5%

und 83,7%, während die Symptomgruppe 87,1%, 69,5% und 62,3% erreicht (Tabelle 21). Neben dem Überlebensvorteil der Früherkennungs-Patienten, der

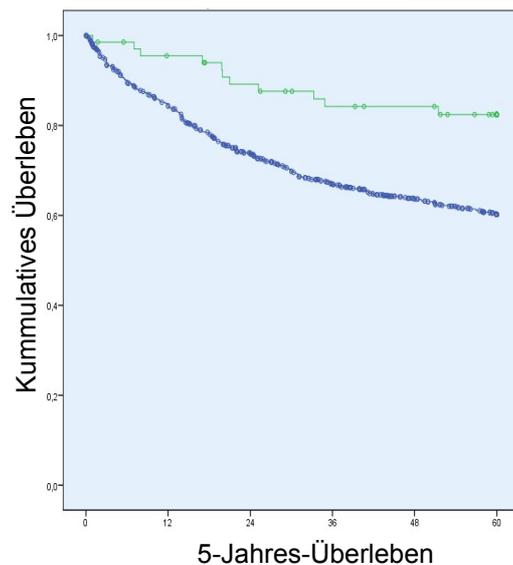


Abb. 18 Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion (grün: Vorsorge-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe)

Ergebnisse

sich durch die niedrigeren UICC Stadien in dieser Gruppe ergibt, fanden sich auch Trends bezüglich eines besseren Outcomes dieser Patienten innerhalb der selben UICC Stadien. Diese Tendenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Besonders deutlich zeigt sie sich im UICC Stadium III, in dem sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82,1% für die Vorsorge-Patienten versus 63,6% für die Symptomgruppe ergibt ($p=0,169$; Tabelle 20).

Tab. 20 Überleben nach 1, 3 und 5 Jahren nach UICC Stadium und Gesamtüberleben, entsprechend der Art der Tumordetektion

pUICC	TNM			Anteil	1/3/5-Jahres-Überlebensraten		
					Symptome	Füherkennung	p-value
0	Tis			0,2%	5-JÜR: 100%	-	-
I	T I	N 0		18,7%	1-JÜR: 98,6%	1-JÜR: 100%	0,122
	T II				3-JÜR: 94,1%	3-JÜR: 100%	
II	T III		M 0	31,8%	1-JÜR: 97,7%	1-JÜR: 100%	0,324
	T IV				3-JÜR: 91,9%	3-JÜR: 94,4%	
III	T I,II	N I,II		23,8%	1-JÜR: 92,9%	1-JÜR: 94,7%	0,169
	T III	N I,II			3-JÜR: 74,6%	3-JÜR: 82,1%	
	T IV	N I,II			5-JÜR: 63,6%	5-JÜR: 82,1%	
IV	jedes T	jedes N	M I	25,5%	1-JÜR: 62,1%	1-JÜR: 85,7%	0,682
					3-JÜR: 23,2%	3-JÜR: 28,6%	
					5-JÜR: 18,0%	5-JÜR: 14,3%	
Gesamt	alle T	alle N	alle M	100%	1-JÜR: 87,1%	1-JÜR: 97,0%	0,001
					3-JÜR: 69,5%	3-JÜR: 85,5%	
					5-JÜR: 62,3%	5-JÜR: 83,7%	

Vergleicht man alle Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, zeigen sich für die Screening-Gruppe tendenziell bessere Überlebensraten (n. s.). Bei den

Ergebnisse

Patienten mit weiter fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC III und IV) zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil bezüglich der 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten der Screeninggruppe (61,5% versus 39,5; $p=0,019$, Abbildung 19).

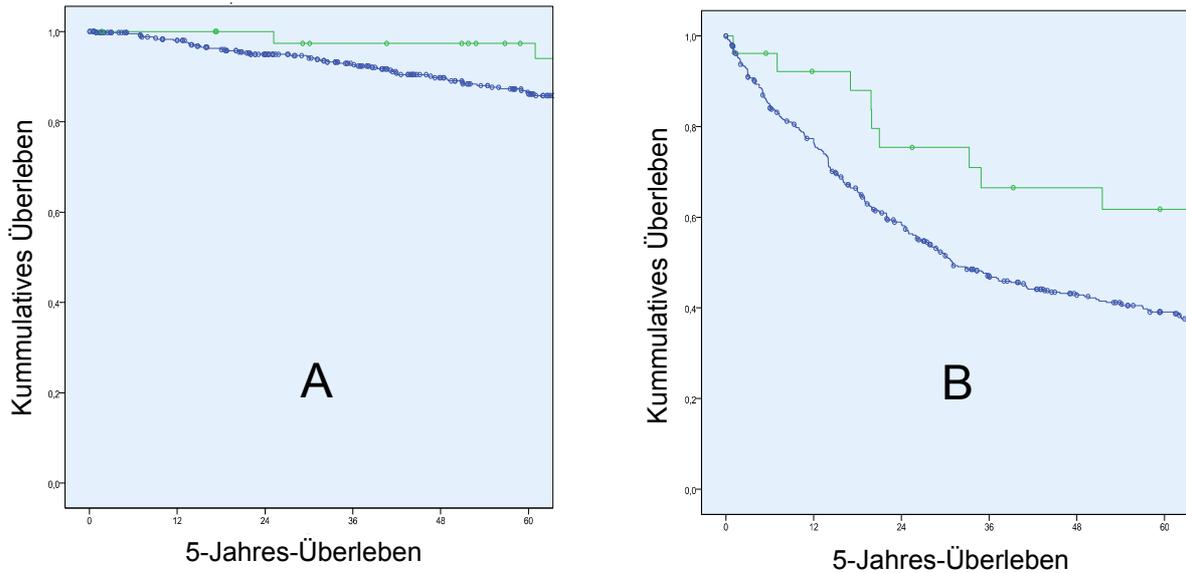


Abb. 19 Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, A: UICC I und II, B: UICC III und IV (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe)

Eine multivariate Analyse anhand des UICC Stadiums und des Lymphknotenbefalls zeigt, dass die Tumordetektion per Vorsorgekoloskopie einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben darstellt ($p=0,001$).

3.3.7 Subgruppenanalyse

3.3.7.1 Subgruppenanalyse anhand des Patientenalters

Da die deutsche Leitlinie die Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr

Ergebnisse

empfiehl, wurden in einer Subgruppenanalyse alle 71 Patienten unter 50 Jahren ausgeschlossen (4 aus der Screening-Gruppe und 67 aus der Symptom-Gruppe), da sie nicht der Zielgruppe der Leitlinie „asymptomatische Bevölkerung ab dem Alter von 50 Jahren“ entsprechen und dementsprechend nicht (erst) durch eine Routine Screeninguntersuchung ab 50 Jahren detektiert worden wären.

Die Analyse ergab erneut signifikant niedrigere Tumorstadien ($p=0,018$; Tabelle 21) und ein verbessertes Gesamtüberleben für die Patienten der Screening-Gruppe ($p=0,006$; Abbildung 20, Tabelle 22). Vergleicht man die stadienabhängigen Überlebensraten beider Kohorten, findet sich auch hier eine Tendenz hin zum besseren Outcome in allen UICC Stadien innerhalb der Screeninggruppe, die allerdings keine statistische Signifikanz erreicht. Besonders deutlich zeichnet sich der Trend im UICC Stadium III ab, in dem sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86,9% für die Vorsorge-Patienten versus 62,5% für die Symptomgruppe ergibt ($p=0,103$; Tabelle 22).

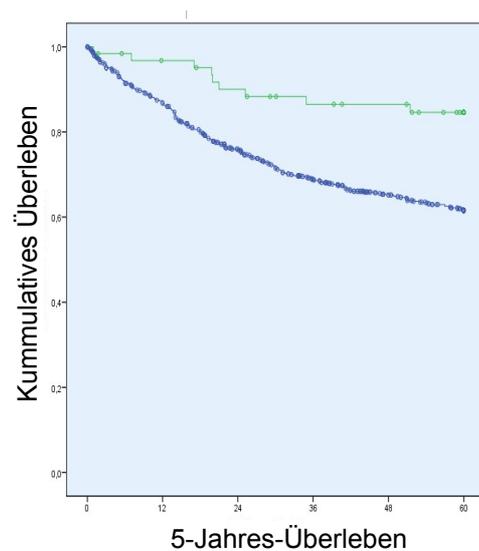


Abb. 20 Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, Patienten ≥ 50 Jahre (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe)

Ergebnisse

Tab. 21 UICC Stadien der Patienten ≥ 50 Jahre, entsprechend der Art der Tumordetektion

Faktor	Symptome n=808		Früherkennung n=63		p-value
	Anzahl	%	Anzahl	%	
pUICC					
0	2	0,2	0	0	
I	146	18,1	20	31,7	
II	256	31,7	19	30,2	0,018
III	187	23,1	17	27,0	
IV	217	26,9	7	11,1	

Tab. 22 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten ≥ 50 Jahre, entsprechend der Art der Tumordetektion

pUICC	5-Jahres-Überlebensraten		p-value
	Symptome n=808	Füherkennung n=63	
I	n=146 5-JÜR: 88.8%	n=20 5-JÜR: 100%	0,137
II	n=256 5-JÜR: 83.7%	n=19 5-JÜR: 94,4%	0,291
III	n=187 5-JÜR: 62.5%	n=17 5-JÜR: 86.9%	0,103
IV	n=217 5-JÜR: 17.8%	n=7 5-JÜR: 14.3%	0,650
Gesamt	5-JÜR: 61.6%	5-JÜR: 84.6%	0,006

Ergebnisse

3.3.7.2 Subgruppenanalyse anhand des Datums der Erstdiagnose

Die Behandlung des Kolonkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten mit der Einführung neuer Chemotherapeutika, der Weiterentwicklung der Operationsmethoden und neuer Operationstechniken stark gewandelt. Zudem wurden seit 2002 bedeutend mehr Patienten per Vorsorgekoloskopie detektiert. Deshalb wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, in der die Patienten der Screening- und der Symptom-Gruppe anhand ihres Diagnosedatums in zwei Kohorten (1992 bis 2001 und 2002 bis 2011) aufgeteilt wurden.

Die Analyse zeigt, dass die Überlebensraten der Screening-Gruppe in beiden Zeiträumen höher lagen als die der Symptom-Gruppe. Im ersten Zeitraum erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (5-Jahres-Überlebensrate: 63,6% versus 76,2%; $p=0,168$; Abbildung 21 A), im zweiten Zeitraum war der Überlebensvorteil für die Screening-Gruppe statistisch signifikant (5-Jahres-Überlebensrate: 70,3% versus 89,1%; $p=0,004$; Abbildung 21 B).

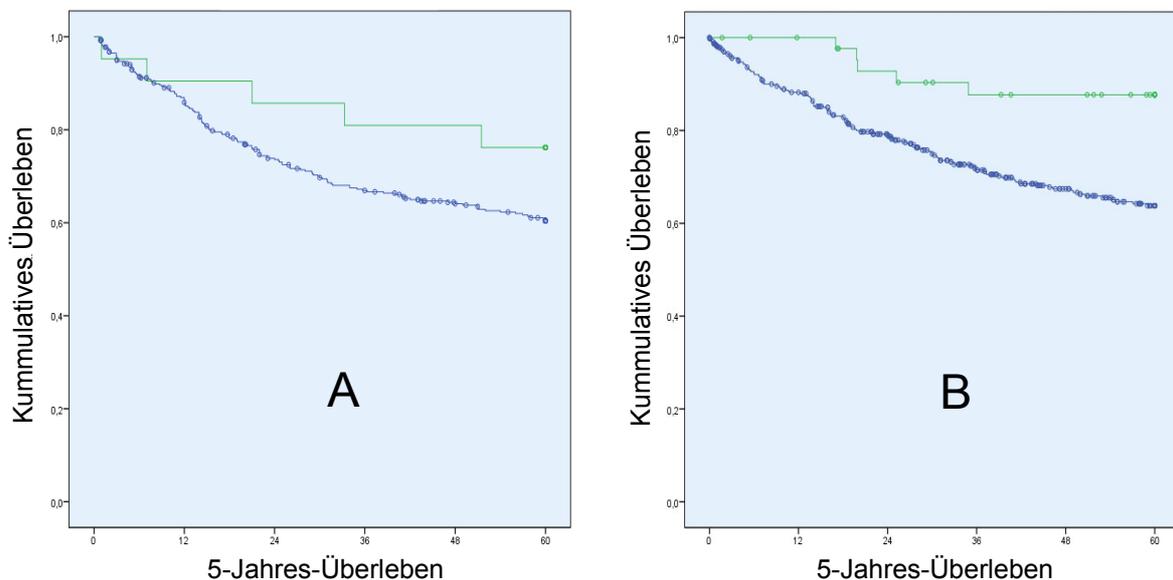


Abb. 21 Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, nach Jahren, A: 1992-2001, B: 2002-2011 (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe)

Ergebnisse

Ebenso war die Rate an adjuvanter Chemotherapie zwischen 1992 und 2001 in der Screening-Gruppe höher, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (41,5% versus 66,7%; $p=0,135$), während ab 2002 signifikant mehr Patienten der Screening-Gruppe eine adjuvante Therapie erhielten (61,8% versus 88,2%; $p=0,028$).

4. Diskussion

Im Folgenden werden die Veränderungen innerhalb des Patientenkollektivs über den Untersuchungszeitraum von 20 Jahren betrachtet und anschließend die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Kolonkarzinom diskutiert.

Zunächst werden die Auswirkungen der Änderungen der multimodalen Therapie dargestellt, danach die Auswirkungen durch die Einführung der Vorsorgekoloskopie als Krankenkassenleistung.

4.1 Auswirkungen der Therapieänderungen auf das Patienten-Outcome

4.1.1 Demographisches

Der Anteil an männlichen Patienten überwiegt in dieser Kohorte, allerdings nicht signifikant und auch nicht signifikant ansteigend im Verlauf. Das Ergebnis spiegelt sich so auch in der Literatur wider ^{80,81}.

Die Patienten am UKW waren im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 68,0 Jahre alt. Dieses Median deckt sich mit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für Kolonkarzinome, wie es in der Literatur beschrieben wird ⁸².

Im Verlauf nahm die Rate an Begleiterkrankungen der untersuchten Patienten signifikant zu (39,6% vor 08/1994 versus 58,6% nach 09/2004). Auch der BMI der Patienten stieg im Verlauf signifikant an (vor 2001: 54,8% >25,0 kg/m², nach 2002: 64,2% >25,0 kg/m²). Beide Faktoren gelten als prädisponierende Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms und beeinflussen die Prognose der Patienten unter Umständen negativ ⁸³⁻⁸⁶. Niederseer et al. wiesen einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Neoplasien im Kolon und vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren, einer bestehenden koronaren Herzkrankheit und/oder einem Diabetes mellitus Typ 2 nach ^{87,88}. Die erhebliche

Diskussion

Zunahme an Begleiterkrankungen und der deutliche Anstieg des BMI der untersuchten Patienten im Zeitverlauf können eventuell dadurch erklärt werden, dass das Universitätsklinikum Würzburg als einziges akademisches Krankenhaus der Region und zertifiziertes Krebszentrum zunehmend die schwer betroffenen Patienten zur Therapie zugewiesen bekommt.

Linksseitige Tumoren traten in der vorliegenden Kohorte etwas häufiger auf als rechtsseitige Tumoren bzw. Tumoren des Colon transversum. Vergleichbare Zahlen finden sich bei Jensen et al. ⁸⁹.

4.1.2 Tumorstadien

Innerhalb der verschiedenen Untersuchungszeiträume zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Patienten auf die verschiedenen UICC Tumorstadien. Die vom Pathologen festgelegte Tumorgröße und die Anzahl nodal positiver bzw. negativer Befunde blieben jeweils ähnlich. Etwa die Hälfte der Patienten verteilte sich auf die Tumorstadien UICC 0-II, die andere Hälfte befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV. Somit deckt sich das Verteilungsmuster mit dem der Kohorten ähnlicher Studien wie von Buchwald et al. ⁹⁰.

Die Patienten bekamen durchschnittlich 20 Lymphknoten entnommen. Damit lag die tatsächliche Anzahl untersuchter Lymphknoten deutlich über der in der deutschen Leitlinie empfohlenen Mindestmenge von 12 Lymphknoten pro Patient und weit über dem Durchschnitt einer großen amerikanischen Studie mit über 3400 Patienten und durchschnittlich 11 untersuchten Lymphknoten ⁹¹. Weitz et al. beschreiben eine verbesserte Prognose der Patienten durch eine größere Menge entnommener und untersuchter Lymphknoten, was sich auf ein genaueres Staging der Patienten sowie auf den potentiellen therapeutischen Nutzen einer gründlicheren Lymphadenektomie bezieht ⁷. Eine englische Arbeitsgruppe konnte in einer Untersuchung von 3592 Fällen mit kolorektalem

Diskussion

Karzinom jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einer größeren Anzahl entfernter Lymphknoten nachweisen (0-4 versus 5-10 versus >10 Lymphknoten). In der multivariaten Analyse zeigte sich die Anzahl untersuchter Lymphknoten als unabhängiger prognostischer Faktor ⁹². In einer Analyse der SEER Datenbank korreliert die Anzahl der entfernten Lymphknoten mit dem Langzeitüberleben. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Tumorstadium und anderen Tumor- und Patientencharakteristika ⁹³. Auch im Falle nodal negativer Karzinome, also in den UICC Stadien I und II, korreliert die Lymphknotenausbeute mit der Prognose ^{91,94}.

4.1.3 Therapeutisches Management

Bei der Analyse der Patientendaten zeigten sich zunehmend bessere Überlebensraten innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte. Dieser Trend ist hauptsächlich auf Veränderungen der adjuvanten Behandlungsstrategien für Kolonkarzinome in diesem Zeitraum zurückzuführen. Aber auch Verbesserungen der Operationstechnik, des supportiven Managements und neue Erkenntnisse onkologischer Prinzipien tragen zu einem besseren Outcome der Patienten bei. Analog zu den Zeitpunkten großer Veränderungen in der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen an der Universitätsklinik Würzburg wurden für diese Studie 2 bzw. 3 Zeiträume zum Vergleich gewählt. Während Patienten in den UICC Stadien III und IV bis 08/1994 nicht standardmäßig eine adjuvante Chemotherapie erhielten (36,2%), wurden nach 09/2004 bereits 71,2% adjuvant chemotherapiert ($p < 0,001$). Diese Therapieraten entsprechen den durchschnittlichen Ergebnissen der Literatur ⁹⁵.

Diskussion

4.1.4 Überlebensraten

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate des am Universitätsklinikum Würzburg untersuchten Patientenkollektivs mit Kolonkarzinom, also aller 956 Patienten von 1992 bis 2011 beträgt 63,9% .Damit liegt das Ergebnis im überdurchschnittlichen Bereich des europäischen Durchschnitts. Dieser liegt, laut EUROCARE Studie, für den Zeitraum von 2000-2007 für 29 europäische Länder bei 57,0% ⁹⁶. Möglicherweise ist dieses überdurchschnittliche Ergebnis darauf zurückzuführen, dass die vorliegenden Daten ausschließlich an einer akademischen Klinik mit hoher Spezialisierung und hohen Fallzahlen erhoben wurden. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass spezialisierte Krebszentren mit hohen Patientenzahlen ein besseres Outcome erzielen (sog. „volume-outcome relation“) ^{7,97}.

Das Outcome der Gesamtkohorte hat sich innerhalb der dargestellten 20 Jahre tendentiell, aber nicht signifikant verbessert.

4.2 Einflussfaktoren auf die Überlebensraten

Die berechneten Ergebnisse der verschiedenen Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten werden in diesem Abschnitt den Resultaten der Literatur der letzten Jahre gegenübergestellt und interpretiert.

4.2.1 Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebensraten

Unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose ergeben sich für alle Patienten, entsprechend ihrer UICC-Stadien-Zugehörigkeit, signifikante Unterschiede im Outcome. Die 5-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich zwischen allen Stadien signifikant ($p < 0,001$). In der Literatur finden sich vergleichbare stadienabhängige Überlebensraten mit signifikanten Unterschieden zwischen

Diskussion

den einzelnen Stadien. Die EUROCORE Studie beschreibt 5-Jahres-Überlebensraten mit knapp 90% für das UICC Stadium I und knapp 15% für das Stadium IV (UKW: 90,2% und 17,9%)⁹⁸. Walker et al. bezeichnen das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, den ASA-Status (American Society of Anesthesiology) und das jeweilige UICC Stadium als die wichtigsten Prädiktoren für das Langzeitüberleben⁹⁹. Der ASA Status wird anhand der ASA-Klassifikation festgestellt und gibt Auskunft über die physische Beschaffenheit der Patienten. Dieser lag für die vorliegende Arbeit jedoch nicht vor.

Zusätzlich zu den besseren Überlebensraten der niedrigeren Stadien zeigte sich innerhalb der einzelnen Stadien eine tendenzielle Verbesserung des Outcomes im Zeitverlauf. Hier profitierten, neben Patienten im UICC Stadium III, hauptsächlich Patienten im Stadium IV mit einem Anstieg des 5-Jahres-Überlebens von 14,1% vor 09/1994 auf 30,2% nach 09/2004. Dieses Ergebnis ist, laut Buchwald et al. mit internationalen Ergebnissen vergleichbar⁹⁰. Für die UICC Stadien I und II zeigte sich keine wesentliche Veränderung bzw. nur eine geringfügige Verbesserung der Überlebenszeiten im Verlauf. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die eingeführten Therapieänderungen bei Patienten im UICC Stadium I und II nicht angewandt wurden und spricht für die Annahme, dass das verbesserte Überleben der Patienten der UICC Stadien III und IV auf die implementierten therapeutischen Änderungen zurückzuführen ist. Somit stellt die Gruppe der Patienten im Stadium UICC I und II eine Referenz für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium dar, die wesentliche Änderungen in der Therapie erfuhren und deutlichere Veränderungen im Outcome zeigten.

4.2.2 Einfluss der Chemotherapie auf die Überlebensraten

Der Einsatz adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom Zeitpunkt und der Art der verabreichten Therapie, hatte in unserem Patientenkollektiv im UICC Stadium III keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, führte

Diskussion

jedoch zu einer tendentiellen Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 62,0% auf 67,1%. Für Patienten im UICC Stadium IV konnte durch die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Überlebens von 7,6% auf 25,4%, also mehr als eine Verdreifachung, erzielt werden ($p < 0,001$). Die Indikationen, Kontraindikationen und verfügbaren Schemata für adjuvante Therapien sind sehr komplex. Für eine exakte Analyse wäre es bedeutsam zu wissen, warum gewisse Patienten, trotz eigentlicher Indikation, keine adjuvante Therapie erhalten haben. Mögliche Gründe hierfür wären ein schlechter Allgemeinzustand der Patienten, Wunsch der Patienten, Unverträglichkeit oder Tumorprogress. Im Rahmen einer prospektiven Studie, in der Quintana et al. 2018 die Auswirkungen verschiedener Prädiktoren auf das Überleben der Patienten mit Kolonkarzinom untersuchten, wurde ein klarer Zusammenhang zwischen der Anwendung adjuvanter Chemotherapie und einer reduzierten Mortalitätsrate, entsprechend des UICC Stadiums, nachgewiesen¹⁰⁰. Walker et al. wiesen in einer Studie mit 675 Patienten ein verbessertes 10-Jahres-Überleben durch adjuvante Chemotherapie nach⁹⁹. Insgesamt zeigt sich eine eindeutige Datenlage für die Effektivität des Einsatzes von Chemotherapie im adjuvanten und palliativen Setting^{101–103}. Meta-Analysen und gepoolte Analysen (Gill et al.) bei über 3.300 Patienten mit Kolonkarzinom konnten eine signifikante Prognoseverbesserung durch adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation zeigen^{104–107}.

Neben dem Überlebensvorteil durch die Anwendung adjuvanter Chemotherapie zeigte die vorliegende Kohorte signifikante Unterschiede im Outcome aufgrund der Art der verabreichten Medikamente. So erreichten Patienten der UICC Stadien III und IV durch eine Therapie mit 5-FU/FA und Oxaliplatin/Irinotecan signifikant höhere Überlebensraten als mit 5-FU/FA bzw. Capecitabin als orales Prodrug alleine. Ein möglicher Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Antikörpern konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Die FOLFOX4 Therapie gilt in Deutschland neben dem international bevorzugten modifizierten FOLFOX6 Schema und dem XELOX Schema aktuell

Diskussion

als Standardbehandlung für nodal positive Patienten unter 70 Jahren. Alle 3 Schemata kombinieren 5-Fluorouracil mit Folinsäure bzw. Capecitabin mit Oxaliplatin.

Durch die Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie eine Steigerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden ^{102,103,106}. Auch in der vorliegenden Kohorte wurde die 5-Jahres-Überlebensrate durch die Gabe von 5-FU/FA im Vergleich zur 5-Jahres-Überlebensrate ohne Therapie von 32,5% auf 42,6% verbessert ($p=0,006$).

In der europäischen MOSAIC Studie mit 2246 Patienten und vielen weiteren Studien wurde die Effektivität der Therapie mit 5-FU/FA mit der Effektivität des FOLFOX4 Schemas verglichen. Die Zugabe von Oxaliplatin führte erneut zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen 5-FU/FA Therapie. Auch in der vorliegenden Kohorte konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten stiegen durch den Zusatz von Oxaliplatin/Irinotecan von 42,6% auf 59,5% an ($p<0,001$) ^{108–112}.

Für Irinotecan konnte in jüngeren Studien neben einer hohen Toxizität keine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden ^{113–115}. Aufgrund der Studienlage gibt es für die Anwendung von Irinotecan mittlerweile keine evidenzbasierte Empfehlung mehr. Auch am UKW kommen seither ausschließlich oxaliplatinhaltige Schemata zur Anwendung.

Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass durch die Anwendung der zunächst als vielversprechend gegoltenen monoklonalen Antikörper wider Ervarien kein positiver Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erreicht werden konnte. So wurde in zahlreichen Studien sowohl für die Therapie mit dem Antikörper Bevacizumab, als auch für den Einsatz des Antikörpers Cetuximab ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen und gleichzeitig eine hohe Toxizität der Antikörpertherapie nachgewiesen ^{116–120}.

Diskussion

Deshalb haben die Antikörper aktuell keinen Stellenwert mehr in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms. Auch am UKW konnten keine positiven Ergebnisse durch den Einsatz der Antikörper ermittelt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Antikörpertherapie lagen bei 24,6% und fielen damit schlechter aus als die der Patienten ohne Chemotherapie. Dieses schlechte Outcome kann allerdings auch der geringen Patientenzahl (n=28) und der kurzen Nachbeobachtungszeit geschuldet sein.

Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Veränderungen des Outcomes sind für Tumorerkrankungen ungewöhnlich. Ähnliche Ereignisse sind selten bei anderen Krebsarten zu beobachten. Das metastasierte Mammakarzinom hat allerdings in den letzten 15 Jahren auch beträchtliche Ergebnisverbesserungen erfahren, was auf den Einsatz von Aromatase-Inhibitoren und die Taxan-Chemotherapie zurückzuführen ist. Insbesondere in den Jahren von 1994 bis 2000 verbesserten sich die Überlebensraten metastasierter Mammakarzinom Patienten drastisch und gleichen dem Ausmaß an Veränderung, das in der vorliegenden Studie zum Kolonkarzinom erzielt wurde ¹⁰⁸.

In der Vergangenheit war das Outcome für Patienten mit Kolonkarzinom durch eine hohe lokale Rezidivrate und Fernmetastasierung limitiert. Die verbesserten Überlebensraten scheinen, nach Auswertung der Daten, in direktem Zusammenhang mit der Art der durchgeführten Chemotherapie zu stehen. Wahrscheinlich sind die Ergebnisse aber nicht ausschließlich den Verbesserungen in der adjuvanten Therapie zuzuschreiben, sondern sind vielmehr ein synergistischer Effekt, der sich sowohl durch eine verbesserte medikamentöse Therapie ergibt, aber auch durch verbesserte Operationsverfahren (Fortschritte in der Metastasen- und Leberchirurgie) und die konsequente Entfernung der Lymphknoten im Rahmen der kompletten mesokolischen Exzision (CME), sowie durch ein optimiertes perioperatives Management und neue Erkenntnisse im Verständnis onkologischer Prinzipien

¹²¹.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Resektion von Lebermetastasen das

Diskussion

5-Jahres-Überleben von etwa 4% auf 40% erhöht^{122–126}. Dementsprechend stieg die Rate von Patienten mit Lebermetastasen, die sich einer Leberresektion unterzogen, signifikant an. Neben der Resektion der Lebermetastasen führen weitere Faktoren, wie die Resektion von Lungenmetastasen, zu einem verbesserten Gesamtüberleben.

Die Optimierung chirurgischer Verfahren trägt einen wesentlichen Teil zum verbesserten Überleben bei. Hohenberger et al. zeigten, dass die Anwendung der CME nicht nur das lokale Rezidiv verringert, sondern auch die 5-Jahres-Überlebensrate von 82,1% auf 89,1% verbessert¹²⁷. Analog zur TME (totale mesorektale Exzision) beim Rektumkarzinom wird die CME bei der Operation des Kolonkarzinoms angewandt. Hierbei wird in vorgegebenen anatomischen Schichten präpariert, die versorgenden Gefäße werden zentral abgesetzt. Dadurch wird eine maximale lokale Radikalität mit maximaler Lymphknotenausbeute unter Erhalt der mesokolischen Faszien erzielt.

Für Patienten im UICC Stadium II gibt es derzeit keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer adjuvanten Therapie. In dieser Analyse wurden deshalb nur Auswirkungen der adjuvanten Therapie auf Patienten der UICC Stadien III und IV miteinander verglichen. Bisher konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für nodal negative Patienten durch eine adjuvante Therapie nachgewiesen werden. Aufgrund positiver Ergebnisse der bislang größten Studie QUASAR kann nach Abwägen der Vorteile und Risiken eine adjuvante Therapie auch im Stadium II berechtigt sein¹²⁸. Risikosituationen wie ein T4-Tumorstadium, Tumorperforation, Operation unter Notfallbedingungen oder eine geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten können die Prognose der Patienten verschlechtern und dadurch die Indikation für eine adjuvante Therapie im Stadium UICC II unter Umständen rechtfertigen^{129,130}. Prognostische Parameter wie der Mikrosatellitenstatus können eventuell die Tumorreaktion auf Zytostatika vorhersagen. Das könnte besonders bei UICC II Tumoren wertvoll sein, bei denen der Nutzen einer adjuvanten zytostatischen Therapie uneindeutiger ist als in den Stadien III und IV¹³¹. Weitere Prädiktoren wie das

Diskussion

CDX-2 Genprodukt und zirkulierende Tumor-DNA sind Gegenstand aktueller Forschung und können evtl. zukünftig dazu beitragen, Indikation und Wirksamkeit der Therapie besser zu beurteilen ^{132,133}.

4.2.3 Altersgrenze 70 Jahre

Daten aus randomisierten prospektiven Studien, die den Einfluss adjuvanter Chemotherapie auf das Überleben älterer Patienten untersuchen, sind selten und durch kleine Fallzahlen in ihrer Aussagekraft limitiert. Ursache hierfür ist eine Altersbeschränkung, die in den meisten Studien als Ausschlusskriterium vorliegt.

Laut Leitlinie gilt für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie keine Altersbeschränkung.

Eine Subgruppenanalyse der vorliegenden Kohorte, in der das Outcome der Patienten unter bzw. über 70 Jahren verglichen wurde, zeigte für unter 70-Jährige ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den älteren Betroffenen ($p=0,013$). Patienten über 70 zeigten sowohl mit als auch ohne adjuvante Chemotherapie schlechtere, aber nicht signifikant schlechtere, Überlebensraten als jüngere Patienten, wobei Patienten über 70 Jahren mit adjuvanter Chemotherapie ein besseres Outcome erzielten als diejenigen ohne Chemotherapie. Meyers et al. erhielten in ihrem Review vergleichbare Ergebnisse, also ein längeres krankheitsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben für Patienten unter 70 Jahren ¹³⁴. Eine Studie aus den Niederlanden von van den Broek et al., die das Überleben älterer, im Durchschnitt 73-jähriger Patienten im UICC Stadium III mit Kolonkarzinom untersuchte, fand ebenso heraus, dass ältere Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein schlechteres Gesamtüberleben zeigen als diejenigen, die einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt wurden ¹³⁵.

Das Lebensalter des Patienten stellt, laut Fata et al. keinen alleinigen

Diskussion

prädiktiven Wert dar ¹³⁶. Das chronologische Alter allein sollte die therapeutische Entscheidungsfindung bei älteren Menschen nicht negativ beeinflussen. In unserer alternden Gesellschaft wird es zunehmend wichtig, Instrumente zur Abschätzung der Effektivität, Wirkung und Nebenwirkung der verfügbaren Therapie auf den alten Menschen zu entwickeln, um die adjuvante Behandlung noch zielgerichteter einsetzen zu können und die Auswahl geeigneter älterer Patienten weiter zu verbessern.

4.3 Auswirkungen der Vorsorgekoloskopie auf das Patienten-Outcome

4.3.1 Demographisches

In der vorliegenden Kohorte wurden nahezu doppelt so viele Tumoren bei Männern als bei Frauen per Vorsorgekoloskopie detektiert. Regula et al. identifizierten das männliche Geschlecht als unabhängigen Prädiktor für Kolonkarzinome. Sie fanden heraus, dass sich signifikant weniger Männer als Frauen jeder Altersstufe einer Vorsorgekoloskopie unterziehen müssen, um eine fortgeschrittene Neoplasie zu detektieren und plädieren deshalb für eine Verbesserung der Screening-Empfehlung, die neben dem Alter auch das Geschlecht mit einbezieht ¹³⁷. Auch Pox et al., die die Ergebnisse der ersten 6 Jahre nach Einführung der Vorsorgekoloskopie in Deutschland in einer Querschnittstudie auswerteten, beschreiben eine signifikant höhere Detektionsrate für Karzinome durch eine Vorsorgekoloskopie bei Männern als bei Frauen ⁴⁶.

Patienten der Screeninggruppe waren signifikant jünger als Patienten, die aufgrund von Symptomen detektiert wurden. In einer vergleichbaren Studie von Amri et al. waren die Patienten der Vorsorgegruppe ebenfalls signifikant jünger als die der Symptomgruppe ⁵⁶.

Die Symptomgruppe von Amri et al. zeigte einen signifikant niedrigeren BMI ⁵⁶. In der vorliegenden Kohorte war der BMI in der Symptomgruppe auch

Diskussion

tendentiell, aber nicht erheblich, niedriger.

Die jüngste Meta-Analyse von Beobachtungsstudien schätzte die Risikoreduzierung sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität durch Screening-Koloskopie auf fast 70%. Der Effekt war im distalen Kolon durchweg stärker als im proximalen Kolon^{82,138}. Dies kann durch niedrigere Detektionsraten von proximalen im Vergleich zu distalen Neoplasien erklärt werden¹³⁹⁻¹⁴¹. In Deutschland befinden sich ungefähr 1/3 der per Vorsorgekoloskopie detektierten Karzinome im proximalen Kolon⁴⁶. Auch in der vorliegenden Kohorte verteilen sich die Karzinome, die per Vorsorgekoloskopie detektiert wurden, zu etwas mehr als 1/3 auf das proximale Kolon (38,8%), während die Mehrzahl der Karzinome im distalen Kolon lokalisiert waren. In der Symptomgruppe findet sich hier eine nahezu 50:50 Verteilung auf das proximale und das distale Kolon. Studien haben gezeigt, dass mit zunehmendem Alter ein Shift hin zu proximalen Kolonkarzinomen stattfindet³³. Die rechtsseitigen Tumoren werden zudem als aggressiver beschrieben als die linksseitigen Tumoren^{142,143}. Um die Detektionsrate, vor allem die der proximalen Neoplasien, zu erhöhen, ist es wichtig, die Untersuchung von erfahrenen Endoskopikern durchführen zu lassen¹⁴⁴.

4.3.2 Tumorstadien

Das Tumorstadium gilt als wichtigster prädiktiver Überlebensfaktor. Durch Screeningmaßnahmen wie die Vorsorgekoloskopie können Tumoren früher detektiert werden, also der Anteil niedrigerer Stadien erhöht und durch Entfernung von Vorläuferläsionen die Entstehung von Karzinomen, also die Inzidenz, gesenkt werden⁹⁰. Die Karzinome, die in der vorliegenden Untersuchung durch Vorsorgekoloskopie erkannt wurden, befanden sich in signifikant niedrigeren UICC- und T-Stadien ($p=0,009$ und $p=0,032$) und wiesen weniger Lymphknotenmetastasen auf.

4.3.3 Einführung der Vorsorgekoloskopie

Von allen Maßnahmen zur Früherkennung von Kolonkarzinomen besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität und gilt daher als Goldstandard. Die Hauptziele des Koloskopiescreenings sind die Senkung der Mortalität und der Inzidenz durch die Entdeckung und Entfernung von Polypen, die im Verlauf zu einem invasiven Karzinom entarten können (Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz) und die Entdeckung asymptomatischer Krebserkrankungen im Frühstadium von Karzinomen mit guter Prognose^{46,53}.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt der asymptomatischen Bevölkerung die Darmkrebsvorsorge bzw. -früherkennung ab dem 50. Lebensjahr, da die Inzidenz für Vorläuferläsionen ab diesem Alter deutlich ansteigt^{44,45}. Die deutschen Krankenkassen übernehmen die Kosten für eine Vorsorgekoloskopie seit 2002. Bis 2019 bestand für Frauen und Männer ein Anspruch auf eine Koloskopie ab 55 Jahren. 2019 wurde die Altersgrenze für Männer auf 50 Jahre gesenkt, für Frauen gilt weiterhin die Grenze von 55 Jahren⁴⁷. In einer Interventionsstudie von Brenner et al. wurden 1574 Patienten zwischen 50-54 Jahren im Rahmen eines Modellprojekts koloskopiert. In rund 6,8% der Fälle wurden fortgeschrittene Neoplasien detektiert. Die Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien war bei Männern fast doppelt so hoch wie bei Frauen ($p=0,002$)¹⁴⁵. Es besteht also eine begründete Forderung, die Vorsorgekoloskopie, vor allem für Männer, schon ab 50 Jahren anzubieten. Auch für Frauen sollte bei nachgewiesenem Effekt die Altersgrenze auf 50 Jahre herab gesenkt werden.

In der vorliegenden Untersuchung verdoppelte sich die Anzahl der durch Vorsorgekoloskopie detektierten Karzinome seit 2002 nahezu. Sie stieg von 4,9% auf 8,9% an ($p=0,019$). Kürzlich wurden zwei Studien mit einem vergleichbaren Design veröffentlicht^{56,98}. Im Gegensatz zur vorliegenden Kohorte weisen beide Studien deutlich höhere Raten an durch Vorsorgekoloskopie detektierten Patienten auf (20,3% und 24,5% versus 8,9%). Insgesamt ist die Teilnehmerate der deutschen Bevölkerung an diesem

Diskussion

Vorsorgeprogramm extrem niedrig. Organisierte Screenings mit gezieltem Einladungsverfahren könnten die Teilnahmebereitschaft erheblich steigern. In einer deutschen Interventionsstudie mit 35384 Teilnehmern konnte die Teilnahmerate durch den Versand von Einladungsschreiben innerhalb eines Jahres zusätzlich um 32% gesteigert werden.¹⁴⁶ Seit dem 1. Juli 2019 werden in Deutschland im Rahmen des organisierten Darmkrebsscreenings entsprechende Einladungen zusammen mit dazugehörigem Informationsmaterial durch die Krankenkassen verschickt¹⁴⁷.

4.3.4 Therapeutisches Management

Patienten, die per Vorsorgekoloskopie detektiert wurden, unterzogen sich mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit einer adjuvanten Therapie ($p=0,032$). Die Durchführung dieser Therapie trägt nicht nur wesentlich zum besseren Gesamtüberleben bei, sondern erklärt auch das bessere stadienabhängige Überleben der Screening Patienten. Für die höhere Rate adjuvanter Therapie in der Vorsorgegruppe kann es verschiedene Gründe geben. Man kann beispielsweise annehmen, dass Patienten, die sich einer Vorsorgekoloskopie unterziehen, möglicherweise generell einen besseren Zugang zum Gesundheitssystem haben und über einen höheren sozioökonomischen Status verfügen. Dies zeigt sich in höheren Screeningraten und einem allgemein guten Gesundheitszustand¹⁴⁸. Patienten, die sich einer Vorsorgekoloskopie unterzogen, waren jünger und litten tendenziell unter weniger Begleiterkrankungen, was den Einsatz adjuvanter Therapie weniger einschränkt haben könnte. Sie zeigten insgesamt eine höhere Therapiecompliance, was sich neben einer höheren Rate an adjuvanter Chemotherapie auch in einer zuverlässigeren Teilnahme am strukturierten Nachsorgeprogramm widerspiegelt.

Mehr als einer von fünf tumorbedingten Todesfällen der Patientenkohorte, deren

Diskussion

Tumor aufgrund von Symptomen detektiert wurde, hätte verhindert werden können, wenn eine routinemäßige Vorsorgekoloskopie durchgeführt worden wäre. Kalkuliert man die mögliche Überlebensrate der Symptom-Gruppe mit der höheren Überlebensrate der Screening-Gruppe, hätte man in der vorliegenden Studienpopulation in 5 Jahren bis zu 144 tumorbedingte Todesfälle verhindern können. Das bedeutet, dass 222 von 1000 symptomatischen Patienten mit Kolonkarzinom hätten überleben können, wenn sie sich einer Routine-Screening-Koloskopie unterzogen hätten.

4.3.5 Überlebensraten

In großen bevölkerungsbasierten Studien konnte eine eindeutige Reduktion der Inzidenz und Mortalität an Darmkrebs durch Screeninguntersuchungen nachgewiesen werden ^{46,53,82,149}. Die totale Koloskopie ist hier der flexiblen Sigmoidoskopie überlegen ¹⁵⁰.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die per Vorsorgekoloskopie detektiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die aufgrund von Symptomen diagnostiziert wurden, nachgewiesen werden ($p=0,001$). Patienten ohne Lymphknotenmetastasen überlebten tendenziell besser, wenn sie der Screeninggruppe entstammten, Patienten mit Lymphknotenmetastasen überlebten signifikant besser, wenn sie per Vorsorgekoloskopie und nicht aufgrund von Symptomen detektiert wurden (5-Jahres-Überlebensrate: 61,5,5% versus 39,5%, $p=0,019$). In einer multivariaten Analyse anhand des UICC Stadiums und des Lymphknotenbefalls stellte die Tumordetektion per Vorsorgekoloskopie einen unabhängigen prognostischen Faktor dar ($p=0,001$).

In den beiden vergleichbaren Studien von Amri und Brenner et al. wurde analog zu den vorliegenden Daten auch in diesen beiden Studien ein besseres Gesamtüberleben für per Koloskopie detektierte Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80% gezeigt (83,7% innerhalb der vorliegenden

Diskussion

Kohorte). Während sich für Screening Patienten gleiche Überlebensraten zeigten, lag das 5-Jahres-Gesamt-Überleben der Patienten aus der Symptom-Gruppe für Patienten in Großbritannien bei ca. 50%, also ca. 10% schlechter als in Nordamerika und in der vorliegenden deutschen Kohorte (62,3%)^{56,98}. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit zahlreichen Studien, die Unterschiede im Überleben der Patienten mit Kolonkarzinom innerhalb Europas zeigen^{98,151,152}. Auch hier zeigte sich die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate in Großbritannien.

Die nordamerikanische (Ramzi et al.) und die vorliegende Analyse konnten neben niedrigeren Tumorstadien der Screening Patienten auch eine deutliche Tendenz bezüglich eines besseren stadienabhängigen Gesamtüberlebens dieser Patienten nachweisen. Der Überlebensvorteil basiert also nicht, wie häufig bei Studien, die einen möglichen Benefit durch Screeningprogramme herausstellen wollen, auf dem lead time bias (vermeintlich längeres Überleben durch Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes und nicht durch eine Verzögerung des Todeszeitpunktes), sondern ist ebenso stadienabhängig nachweisbar¹⁵³⁻¹⁵⁵. Die stadienabhängigen Überlebensunterschiede erreichen keine statistische Signifikanz, was eventuell der geringen Patientenzahl dieser Subgruppe geschuldet sein kann, wie es auch bei Pande et al. beschrieben wurde¹⁵⁶. Der bedeutendste Unterschied im 5-Jahres-Überleben konnte in der vorliegenden Kohorte im UICC Stadium III festgestellt werden. Patienten der Symptomgruppe erreichten 5-Jahres-Überlebensraten von 63,6% versus 82,1% in der Vorsorgegruppe. Insgesamt muss die in gewissem Maße limitierte Aussagekraft durch die niedrigen Fallzahlen innerhalb der Vorsorgegruppe berücksichtigt werden, da diese die Präzision der Berechnungen beeinflussen können.

4.3.6 Altersgrenze ≥ 50 Jahre

In einer Subgruppenanalyse wurden die Daten aller Patienten ≥ 50 Jahre, also

Diskussion

nur derjenigen, die auch im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie hätten erkannt werden können, untersucht. Die Ergebnisse der Symptomgruppe wurden mit denen der Vorsorgegruppe verglichen. Es zeigten sich für die Screeninggruppe signifikant niedrigere Tumorstadien ($p=0,018$), ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p=0,006$) und ein tendenziell besseres stadienabhängiges Überleben, v. a. im UICC Stadium III (5-Jahres-Überlebensrate: 86,9% versus 62,5%, $p=0,103$). Die Daten stimmen mit den Ergebnissen einer großen Fall-Kontroll-Studie von Doubeni et al. überein ¹⁵⁷. Bei der Bewertung der vorliegenden Daten müssen allerdings das niedrigere Patientenalter und der bessere Gesundheitszustand (weniger Begleiterkrankungen) innerhalb der Screeninggruppe berücksichtigt werden, da sich beides prognoseverbessernd auswirken kann. Dennoch ist anzunehmen, dass der Überlebensvorteil der Vorsorgegruppe auch unter Berücksichtigung dieser Unterschiede bestehen bleiben würde.

4.3.7 Erstdiagnose vor versus nach 2002

Seit 2002 ist neben der Rate an per Screeningkoloskopie detektierten Patienten auch die Rate und Intensität der adjuvanten Chemotherapie gestiegen. Beide Aspekte könnten per se zu einem Überlebensvorteil geführt haben. In einer Subgruppenanalyse, die die Überlebensraten der Screening- und Symptomgruppe jeweils vor und nach 2002 vergleicht, zeigt sich für die Screeninggruppe ab 2002 ein signifikant besseres Überleben (5-Jahres-Überlebensrate 89,1% versus 70,3%, $p=0,004$) und eine signifikant höhere Rate an adjuvanter Chemotherapie (88,2% versus 61,8%, $p=0,028$). Vor 2002 waren sowohl die Überlebensraten als auch die Rate an adjuvanter Therapie in dieser Gruppe höher, jedoch nicht signifikant.

Die niedrigere Rate an adjuvanter Chemotherapie in der Symptomgruppe kann durch die vorliegenden Daten nicht erklärt werden. Jedoch kann der Einfluss

Diskussion

gewisser Faktoren auf das Überleben jenseits der WID Datenbank, wie die Schwere der vorhandenen Begleiterkrankungen oder der allgemeine Zugang zu medizinischer Versorgung, nicht ausgeschlossen werden. Sie können, neben dem nachgewiesenen höheren Lebensalter und den niedrigeren Teilnahmeraten am Follow-up Nachsorgeprogramm, die Therapiebereitschaft und –entscheidung und damit das Outcome unter Umständen wesentlich beeinflusst haben.

Zudem existieren weitere Bias, deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Zum einen sind das die verstärkt schwer betroffenen symptomatischen Patienten, die das UKW als einziges akademisches Krankenhaus der Region zur Therapie zugewiesen bekommt. Zum anderen kommen Patienten, deren Tumor im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie erkannt wurde, ans UKW, weil sie eine Behandlung in einem akademischen high level Krankenhaus bevorzugen. In beiden Fällen kann das zu einer weiteren Diskrepanz zwischen beiden Patientengruppen führen.

In Zusammenschau der Ergebnisse sollten die adjuvanten Therapieschemata für Patienten mit Kolonkarzinom im Rahmen weiterer Forschung optimiert werden. Hilfreich wären prognostische Scores, anhand derer beispielsweise aufgrund molekularer und immunologischer Biomarker die Wirkung und Nebenwirkungen im Vorfeld individuell, im Sinne personalisierter Medizin, abgeschätzt werden könnten ¹⁵⁸. Solche Scores werden zunehmend in den klinischen Alltag integriert und sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ¹⁵⁹. Besondere Beachtung sollten hierbei, aufgrund der demographischen Entwicklung, der alte Mensch mit seiner veränderten Pharmakokinetik und -dynamik und Patienten im UICC Stadium II, aufgrund der nicht eindeutigen Therapieempfehlung, erfahren ^{160–162}. Die Anwendung einer neoadjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom ist Gegenstand aktueller Forschung. Bisherige Ergebnisse klingen vielversprechend und sollten weiter verfolgt werden ^{163–165}.

Diskussion

Um den Benefit der Vorsorgekoloskopie besser zu nutzen ist es notwendig, die Bereitschaft der Bevölkerung zur Durchführung dieser wirksamen Screeningmaßnahme zu erhöhen. Hier können unter anderem eine verbesserte Aufklärung und personalisierte Einladungen zu höheren Teilnahmeraten führen¹⁴⁶.

Weitere Studien sind notwendig, um beispielsweise den Einfluss der Lokalisation des Tumors und eine sich daraus ergebende individuelle Therapieanpassung zu verstehen^{166–168}. Wichtig wäre zudem eine flächendeckende Patientenversorgung mit zeitnaher Überweisung der Patienten an spezialisierte Krebszentren mit hohen Fallzahlen und die Durchführung der notwendigen Untersuchungen, Operationen und adjuvanter Therapien durch erfahrenes hochspezialisiertes Fachpersonal, um die Mortalität am Kolonkarzinom weiter zu senken^{169,170}.

Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der Einführung der Vorsorgekoloskopie und der Änderungen der Therapiestandards auf die Überlebensraten der Patienten zu untersuchen.

Das Gesamtüberleben der Patienten, die per Vorsorgekoloskopie detektiert werden ist besser als das der Patienten, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert werden. Das zeigt den Stellenwert des Screenings, nicht nur, um Karzinome in früheren Stadien zu entdecken, sondern auch, um die Tumorentstehung durch Entfernung von Vorläuferläsionen zu verhindern. Mehr als einer von fünf tumorbedingten Todesfällen der Patienten, die aufgrund von Symptomen diagnostiziert wurden, hätte in dieser Studienpopulation verhindert werden können, wenn eine routinemäßige Vorsorgekoloskopie durchgeführt worden wäre.

Das Fazit lautet: die Vorsorgekoloskopie ist effektiv. Screeningprogramme sollten erweitert werden, um die Inzidenz, die karzinombedingte Morbidität und letzten Endes die Mortalität zu senken. Eine Kostenübernahme der Vorsorgekoloskopie durch die Krankenkassen sollte für die asymptomatische Bevölkerung generell ab dem 50. Lebensjahr erfolgen.

Die umfassende retrospektive Analyse der therapieabhängigen Überlebensraten von Patienten mit Kolonkarzinom zeigt eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch den Einsatz adjuvanter Therapie und neuer multimodaler Therapieregime. Durch Neuerungen in der Therapie konnten die 5-Jahres-Überlebensraten seit Anfang der 90er Jahre nahezu verdoppelt werden. Adjuvante Chemotherapeutika verbessern die Überlebensraten. Dieser Effekt war für den Einsatz der Standardtherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bzw. Capecitabin schon signifikant und zeigte sich für den Einsatz neuerer Medikamente, insbesondere Oxaliplatin, noch

Zusammenfassung

deutlicher. Von der Anwendung profitieren vor allem Patienten im UICC Stadium IV. Ein möglicher Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Antikörpern konnte aufgrund der kleinen Patientenzahl und der zu kurzen Nachbeobachtungszeit in dieser Studie nicht herausgearbeitet werden. Für eine Empfehlung der Anwendung des neuen neoadjuvanten Therapieansatzes fehlen weitere Daten und Langzeitstudien. Erste Ergebnisse sind vielversprechend. Hier sind weitere Studien notwendig.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, eds. *Indikationen und Therapiekonzepte: [Kurzversion] (aus Teil 2)*. 3., völlig überarb. und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999.
- 2 Pox C, Schmiegel W. Das kolorektale Karzinom. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014;139(05):193-206. doi:10.1055/s-0033-1359874.
- 3 Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*. 2017;8(49):86356-86368. doi:10.18632/oncotarget.21169.
- 4 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Darmkrebs: Rückläufige Trends setzen sich fort. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/darmkrebsmonat_2014.html. Updated March 1, 2014. Accessed February 21, 2019.
- 5 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin; 2016.
- 6 Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(43):760-766. doi:10.3238/arztebl.2010.0760.
- 7 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2005;365(9454):153-165. doi:10.1016/S0140-6736(05)17706-X.
- 8 Rossi M, Mirbagheri SEYEDS, Keshavarzian A, Bishehsari F. Nutraceuticals in colorectal cancer: A mechanistic approach. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:396-402. doi:10.1016/j.ejphar.2018.06.027.
- 9 He X, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology*. 2018;155(2):355-373.e18.

Literaturverzeichnis

doi:10.1053/j.gastro.2018.04.019.

- 10 Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell*. 1996;87(2):159-170. doi:10.1016/S0092-8674(00)81333-1.
- 11 Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(15):7950-7954. doi:10.1073/pnas.93.15.7950.
- 12 Bruns C. *Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Germering bei München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2013.
- 13 Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1246-1251. doi:10.1136/gut.2007.143453.
- 14 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-862.
- 15 Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: Findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x.
- 16 Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: A prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504. doi:10.1136/bmj.c5504.
- 17 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-2778. doi:10.1001/jama.2008.839.
- 18 Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007;120(3):664-671. doi:10.1002/ijc.22299.
- 19 Robertson DJ, Sandler RS, Haile R, et al. Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2789-2795.

Literaturverzeichnis

doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00336.x.

- 20** Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(2):172-182. doi:10.1001/jama.293.2.172.
- 21** Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2657-2664. doi:10.1002/ijc.22170.
- 22** Mathew A, Sinha R, Burt R, et al. Meat intake and the recurrence of colorectal adenomas. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):159-164.
- 23** Sinha R, Peters U, Cross AJ, et al. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2005;65(17):8034-8041. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3429.
- 24** Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906-916. doi:10.1093/jnci/dji164.
- 25** Hamilton SR, ed. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system: Editorial and consensus conference in Lyon France November 6 - 9 1999*. [International Agency for Research on Cancer]. Reprinted. Lyon: IARC Press; 2000 [erschienen] 2006.
- 26** Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M. Colorectal tumors: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S344-S355. doi:10.1016/S1590-8658(11)60590-2.
- 27** Manne U, Shanmugam C, Katkoori VR, Bumpers HL, Grizzle WE. Development and progression of colorectal neoplasia. *Cancer Biomark*. 2010;9(1-6):235-265. doi:10.3233/CBM-2011-0160.
- 28** Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am. J. Surg. Pathol*. 2012;36(2):193-201. doi:10.1097/PAS.0b013e318235edee.
- 29** Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized

Literaturverzeichnis

- approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-2516. doi:10.1093/annonc/mds236.
- 30** Papagiorgis PC, Oikonomakis I, Delaportas D, et al. Proximal shift of colorectal cancer. A persistent phenomenon with multiple causes, patterns and clinical implications. *J BUON*. 2014;19(3):605-617.
- 31** Senore C, Bellisario C, Segnan N. Distribution of colorectal polyps: Implications for screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(4):481-488. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.008.
- 32** Shellenberger MJ, Komar MJ, Makhdoom ZA. A shift to the right. Colon cancer 10 years later. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):739-740. doi:10.1097/MCG.0b013e318212ae43.
- 33** Yang L, Xiong Z, He W, et al. Proximal shift of colorectal cancer with increasing age in different ethnicities. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2663-2673. doi:10.2147/CMAR.S166548.
- 34** Gerharz CD, Gabbert H, Krummel F. Age-dependent shift-to-the-right in the localization of colorectal adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1987;411(6):591-598.
- 35** *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
- 36** Werner U, Raab R, Vogt P, Meyer H-J. Synchrone und metachrone kolorektale Mehrfachkarzinome. In: Schmoll H-J, Meyer H-J, Wilke H, Pichlmayr R, eds. *Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992:199-205.
- 37** Edler D, Ohrling K, Hallström M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(7):975-981. doi:10.1080/02841860701203537.
- 38** Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7.th ed.: Wiley; 2011.
- 39** Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin, Robert C G.

Literaturverzeichnis

- Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2008;207(6):874-881. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.013.
- 40** Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D. Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colonecarinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK). *Chirurg.* 1994;65(4):287-297.
- 41** Kavolius J, Fong Y, Blumgart LH. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(2):337-352.
- 42** Mutsaerts ELAR, van Ruth S, Zoetmulder FAN, Rutgers EJT, Hart AAM, van Coevorden F. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: A 10-year single-institute experience. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(2):178-186. doi:10.1016/j.gassur.2004.06.005.
- 43** Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71.
- 44** Birkner BR. Evidenz-basierte Prävention des kolorektalen Karzinoms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2003;128(49):2598-2603. doi:10.1055/s-2003-45207.
- 45** Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112(2):594-642.
- 46** Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Stillfried D von, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1460-7.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.022.
- 47** Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3418/2018-07-19_2018-08-02_oKFE-RL_Beschluss-oKFE-RL-

Literaturverzeichnis

Aenderung_KFE-RL_konsolidiert_BAnz.pdf? Updated July 19, 2018.
Accessed September 9, 2019.

- 48 Liu T, Behr S, Khan S, Osterhoff R, Aparici CM. Focal Colonic FDG Activity with PET/CT: Guidelines for Recommendation of Colonoscopy. *World J Nucl Med.* 2015;14(1):25-30. doi:10.4103/1450-1147.150524.
- 49 Koning NR, Moons, Leon M G, Buchner FL, Helsper CW, Teije A ten, Numans ME. Identification of patients at risk for colorectal cancer in primary care: an explorative study with routine healthcare data. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015. doi:10.1097/MEG.0000000000000472.
- 50 Cummings OW. Pathology of the adenoma-carcinoma sequence: from aberrant crypt focus to invasive carcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2000;11(4):229-237.
- 51 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-1981. doi:10.1056/NEJM199312303292701.
- 52 Citarda F. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001;48(6):812-815. doi:10.1136/gut.48.6.812.
- 53 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687-696. doi:10.1056/NEJMoa1100370.
- 54 Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(20):1572-1575.
- 55 Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest. Endosc.* 2012;76(1):110-117. doi:10.1016/j.gie.2012.02.040.
- 56 Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg.*

Literaturverzeichnis

- 2013;148(8):747-754. doi:10.1001/jamasurg.2013.8.
- 57** Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9726):1624-1633. doi:10.1016/S0140-6736(10)60551-X.
- 58** Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1603-1607. doi:10.1056/NEJM200011303432203.
- 59** Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. 2001;345(8):555-560. doi:10.1056/NEJMoa010328.
- 60** Ahlquist DA, McGill DB, Fleming JL, et al. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer*. 1989;63(9):1826-1830.
- 61** Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*. 1982;82(5 Pt 1):891-898.
- 62** Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706. doi:10.1056/NEJMoa1108895.
- 63** Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests. *Int J Cancer*. 2010;127(7):1643-1649. doi:10.1002/ijc.25154.
- 64** Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: Evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):682-690. doi:10.1038/ajg.2009.668.
- 65** Kramer J, Früh U. Prävention von Darmkrebserkrankungen. *Prävention und Gesundheitsförderung*. 2019;63(1):1826. doi:10.1007/s11553-019-00705-8.
- 66** Gossum van A, Munoz-Navas M, Navas MM, et al. Capsule endoscopy

Literaturverzeichnis

- versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(3):264-270. doi:10.1056/NEJMoa0806347.
- 67** Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med.* 2002;346(5):311-320. doi:10.1056/NEJMoa012294.
- 68** Haug U, Hundt S, Brenner H. Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Br J Cancer.* 2008;99(1):133-135. doi:10.1038/sj.bjc.6604427.
- 69** El-Maraghi RH, Kielar AZ. CT colonography versus optical colonoscopy for screening asymptomatic patients for colorectal cancer a patient, intervention, comparison, outcome (PICO) analysis. *Acad Radiol.* 2009;16(5):564-571. doi:10.1016/j.acra.2009.01.008.
- 70** FOxTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: The pilot phase of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(11):1152-1160. doi:10.1016/S1470-2045(12)70348-0.
- 71** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1,2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. Updated Januar 2019. Accessed February 21, 2019.
- 72** Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Viewing metastatic colorectal cancer as a curable chronic disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 2012;35(1):77-80. doi:10.1097/COC.0b013e3181fe4444.
- 73** Gramont A de, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):808-815. doi:10.1200/JCO.1997.15.2.808.
- 74** André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin,

Literaturverzeichnis

- fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(19):3109-3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771.
- 75** Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(1):23-30. doi:10.1200/JCO.2004.09.046.
- 76** Macedo, Francisco Igor B, Makarawo T. Colorectal hepatic metastasis: Evolving therapies. *World J Hepatol.* 2014;6(7):453-463. doi:10.4254/wjh.v6.i7.453.
- 77** Pulitanò C, Castillo F, Aldrighetti L, et al. What defines 'cure' after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB (Oxford)*. 2010;12(4):244-249. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00155.x.
- 78** Wiegering A, Isbert C, Dietz UA, et al. Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades. *BMC Cancer.* 2014;14. doi:10.1186/1471-2407-14-816.
- 79** Kerscher AG, Chua TC, Gasser M, et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer.* 2013;108(7):1432-1439. doi:10.1038/bjc.2013.82.
- 80** Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107.
- 81** Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2013/2014.* 11.th ed; 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
- 82** Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC

Literaturverzeichnis

- Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1734-1740. doi:10.1056/NEJMSr1714643.
- 83** Shaukat A, Dostal A, Menk J, Church TR. BMI Is a Risk Factor for Colorectal Cancer Mortality. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62(9):2511-2517. doi:10.1007/s10620-017-4682-z.
- 84** Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body Mass Index and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:620. doi:10.3389/fonc.2018.00620.
- 85** Bao C, Yang R, Pedersen NL, et al. Overweight in midlife and risk of cancer in late life: A nationwide Swedish twin study. *Int J Cancer.* 2018. doi:10.1002/ijc.32005.
- 86** He Q, Zhang H, Yao S, et al. A study on relationship between metabolic syndrome and colorectal cancer. *J BUON.* 2018;23(5):1362-1368.
- 87** Niederseer D, Stadlmayr A, Huber-Schönauer U, et al. Cardiovascular Risk and Known Coronary Artery Disease Are Associated With Colorectal Adenoma and Advanced Neoplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2348-2350. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.065.
- 88** Niederseer D, Bracher I, Stadlmayr A, et al. Association between Cardiovascular Risk and Diabetes with Colorectal Neoplasia: A Site-Specific Analysis. *J Clin Med.* 2018;7(12). doi:10.3390/jcm7120484.
- 89** Jensen CE, Villanueva JY, Loaiza-Bonilla A. Differences in overall survival and mutation prevalence between right- and left-sided colorectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(5):778-784. doi:10.21037/jgo.2018.06.10.
- 90** Buchwald P, Hall C, Davidson C, et al. Improved survival for rectal cancer compared to colon cancer: The four cohort study. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):E114-E117. doi:10.1111/ans.13730.
- 91** Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2912-2919.

Literaturverzeichnis

doi:10.1200/JCO.2003.05.062.

- 92** George S, Primrose J, Talbot R, et al. 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*. 2006;95(7):841-847. doi:10.1038/sj.bjc.6603352.
- 93** Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: A population-based study. *Ann Surg*. 2006;244(4):602-610. doi:10.1097/01.sla.0000237655.11717.50.
- 94** Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):433-441. doi:10.1093/jnci/djk092.
- 95** Tanis PJ. Refining the role of adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Colorectal Dis*. 2019;21(2):135-136. doi:10.1111/codi.14544.
- 96** Holleczer B, Rossi S, Domenic A, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2158-2168. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.024.
- 97** Brennan MF. Safety in numbers. *Br J Surg*. 2004;91(6):653-654. doi:10.1002/bjs.4648.
- 98** Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EUROCORE study. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1649-1658. doi:10.1002/ijc.26192.
- 99** Walker PA, Platell C. Long-term Outcomes of Surgery for Colorectal Cancer: A 20-Year Study. *J Surg Res*. 2019;235:34-43. doi:10.1016/j.jss.2018.09.026.
- 100** Quintana JM, Antón-Ladislao A, González N, et al. Predictors of one and two years' mortality in patients with colon cancer: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199894. doi:10.1371/journal.pone.0199894.

Literaturverzeichnis

- 101** Ott C, Gerken M, Hirsch D, et al. Advanced Mucinous Colorectal Cancer: Epidemiology, Prognosis and Efficacy of Chemotherapeutic Treatment. *Digestion*. 2018;98(3):143-152. doi:10.1159/000487710.
- 102** Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*. 1994;106(4):899-906. doi:10.1016/0016-5085(94)90748-X.
- 103** O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):246-250. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.246.
- 104** Dubé S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1997;40(1):35-41. doi:10.1007/BF02055679.
- 105** Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-1806. doi:10.1200/JCO.2004.09.059.
- 106** Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *The Lancet*. 1995;345(8955):939-944. doi:10.1016/S0140-6736(95)90696-7.
- 107** Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1091-1097. doi:10.1056/NEJMoa010957.
- 108** Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: Trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3302-3308. doi:10.1200/JCO.2004.08.095.
- 109** André T, Gramont A de, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176-4187. doi:10.1200/JCO.2015.63.4238.

Literaturverzeichnis

- 110** Gramont A de, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):4007.
- 111** Schmoll H-J, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: A pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2014;15(13):1481-1492. doi:10.1016/S1470-2045(14)70486-3.
- 112** Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3733-3740. doi:10.1200/JCO.2015.60.9107.
- 113** Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3456-3461. doi:10.1200/JCO.2007.11.2144.
- 114** Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009;20(4):674-680. doi:10.1093/annonc/mdn680.
- 115** Cutsem van E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3117-3125. doi:10.1200/JCO.2008.21.6663.
- 116** Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. *JAMA*.

Literaturverzeichnis

- 2012;307(13):1383-1393. doi:10.1001/jama.2012.385.
- 117** Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):862-873. doi:10.1016/S1470-2045(14)70227-X.
- 118** Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):359-364. doi:10.1200/JCO.2012.44.4711.
- 119** Gramont A de, van Cutsem E, Schmoll H-J, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): A phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(12):1225-1233. doi:10.1016/S1470-2045(12)70509-0.
- 120** Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1543-1557. doi:10.1016/S1470-2045(16)30172-3.
- 121** Dietz UA, Debus E-S. Intestinal anastomoses prior to 1882; a legacy of ingenuity, persistence, and research form a foundation for modern gastrointestinal surgery. *World J Surg*. 2005;29(3):396-401. doi:10.1007/s00268-004-7720-x.
- 122** Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):938-946. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.938.
- 123** Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996;77(7):1254-1262. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1254:AID-CNCR5>3.0.CO;2-I.
- 124** Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R,

Literaturverzeichnis

- Schmidt K. Resektion colorectaler Lebermetastasen Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg.* 2001;72(5):547-560. doi:10.1007/s001040051345.
- 125** Kato T, Yasui K, Hirai T, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10 Suppl):S22-31. doi:10.1097/01.DCR.0000089106.71914.00.
- 126** Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3677-3683. doi:10.1200/JCO.2008.20.5278.
- 127** Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11(4):354-64; discussion 364-5. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
- 128** QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *The Lancet.* 2007;370(9604):2020-2029. doi:10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
- 129** Merkel S, Wein A, Gnther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer.* 2001;92(6):1435-1443. doi:10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1435:AID-CNCR1467>3.0.CO;2-N.
- 130** Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut.* 2002;51(1):65-69. doi:10.1136/gut.51.1.65.
- 131** André T, Afchain P, Barrier A, et al. Current Status of Adjuvant Therapy for Colon Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2007;1(3):90-97.
- 132** Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in

Literaturverzeichnis

- Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(3):211-222. doi:10.1056/NEJMoa1506597.
- 133** Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92. doi:10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- 134** Meyers BM, Cosby R, Quereshy F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(7):459-465. doi:10.1016/j.clon.2017.03.001.
- 135** Broek van den, C. B. M., Puylaert CCEM, Breugom AJ, et al. Administration of adjuvant chemotherapy in older patients with Stage III colon cancer: An observational study. *Colorectal Dis.* 2017;19(10):O358-O364. doi:10.1111/codi.13876.
- 136** Fata F, Mirza A, Craig G, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: A 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer.* 2002;94(7):1931-1938.
- 137** Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863-1872. doi:10.1056/NEJMoa054967.
- 138** Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467. doi:10.1136/bmj.g2467.
- 139** Bressler B, Paszat LF, Vinden C, Li C, He J, Rabeneck L. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: A population-based analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(2):452-456. doi:10.1053/j.gastro.2004.05.032.
- 140** Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk

Literaturverzeichnis

- factors: A population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102. doi:10.1053/j.gastro.2006.10.027.
- 141** Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: Evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA*. 2006;295(20):2366-2373. doi:10.1001/jama.295.20.2366.
- 142** Tapia Rico G, Price T, Tebbutt N, et al. Right or Left Primary Site of Colorectal Cancer: Outcomes From the Molecular Analysis of the AGITG MAX Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2019. doi:10.1016/j.clcc.2018.12.002.
- 143** Mendis S, Beck S, Lee B, et al. Right versus left sided metastatic colorectal cancer: Teasing out clinicopathologic drivers of disparity in survival. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019. doi:10.1111/ajco.13135.
- 144** Fayad NF, Kahi CJ. Colonoscopy quality assessment. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(2):373-386. doi:10.1016/j.giec.2014.11.008.
- 145** Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M. Should Screening Colonoscopy Be Offered From Age 50? *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(6):94-100. doi:10.3238/arztebl.2017.0094.
- 146** Hoffmeister M, Holleczer B, Zwink N, Stock C, Stegmaier C, Brenner H. Screening for Bowel Cancer: Increasing Participation via Personal Invitation. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(6):87-93. doi:10.3238/arztebl.2017.0087.
- 147** Deutscher Ärzteverlag GmbH. Der Weg für das organisierte Darmkrebsscreening ist frei. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/102223/Der-Weg-fuer-das-organisierte-Darmkrebsscreening-ist-frei>. Accessed September 11, 2019.
- 148** Womeodu RJ, Bailey JE. Barriers to cancer screening. *Med Clin North Am*. 1996;80(1):115-133.
- 149** Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1095-1105. doi:10.1056/NEJMoa1301969.

Literaturverzeichnis

- 150** Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: A nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):312-320. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00003.
- 151** Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, et al. Comparisons of colon-cancer survival among european countries: The eurocare study. *Int. J. Cancer.* 1995;63(1):43-48. doi:10.1002/ijc.2910630109.
- 152** Angelis R de, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology.* 2014;15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- 153** MacDonald AJ, McEwan H, McCabe M, Macdonald A. Age at death of patients with colorectal cancer and the effect of lead-time bias on survival in elective vs emergency surgery. *Colorectal Dis.* 2011;13(5):519-525. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02183.x.
- 154** Morrison AS. Screening in Chronic Disease. *American Journal of Epidemiology.* 1993;138(1):74-76. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116779.
- 155** Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(25):1604-1608. doi:10.1056/NEJM198506203122504.
- 156** Pande R, Leung E, McCullough P, Smith S, Harmston C. Impact of the United kingdom national bowel cancer awareness campaign on colorectal services. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(1):70-75. doi:10.1097/01.dcr.0000437689.19579.97.
- 157** Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: A large community-based study. *Gut.* 2018;67(2):291-298. doi:10.1136/gutjnl-2016-312712.
- 158** Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Personalizing colon cancer

Literaturverzeichnis

- adjuvant therapy: Selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1787-1796. doi:10.1200/JCO.2014.60.0213.
- 159** Auclin E, Zaanan A, Vernerey D, et al. Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: Future perspectives for adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2017;28(5):958-968. doi:10.1093/annonc/mdx030.
- 160** Moth EB, Vardy J, Blinman P. Decision-making in geriatric oncology: Systemic treatment considerations for older adults with colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(12):1321-1340. doi:10.1080/17474124.2016.1244003.
- 161** Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3907-3914. doi:10.1245/s10434-016-5387-9.
- 162** Zhang C-D, Wang J-N, Sui B-Q, Zeng Y-J, Chen J-Q, Dai D-Q. Prognostic and Predictive Model for Stage II Colon Cancer Patients With Nonemergent Surgery: Who Should Receive Adjuvant Chemotherapy? *Medicine (Baltimore).* 2016;95(1):e2190. doi:10.1097/MD.0000000000002190.
- 163** Liu F, Yang L, Wu Y, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: A prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(6):589-597. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.
- 164** Klaver CEL, Gietelink L, Bemelman WA, et al. Locally Advanced Colon Cancer: Evaluation of Current Clinical Practice and Treatment Outcomes at the Population Level. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):181-190. doi:10.6004/jnccn.2017.0019.
- 165** Reibetanz J, Germer C-T. Neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Kolonkarzinom: Erste Ergebnisse der FOxTROT-Studie. *Chirurg.* 2013. doi:10.1007/s00104-013-2631-8.
- 166** Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(3):411-419. doi:10.6004/jnccn.2017.0038.

Literaturverzeichnis

- 167** Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol*. 2015;21(21):6470-6478. doi:10.3748/wjg.v21.i21.6470.
- 168** Ben-Aharon I, Goshen-Lago T, Sternschuss M, et al. Sidedness Matters: Surrogate Biomarkers Prognosticate Colorectal Cancer upon Anatomic Location. *Oncologist*. 2019. doi:10.1634/theoncologist.2018-0351.
- 169** Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: A review of evidence. Part 2: long-term outcome. *Colorectal Dis*. 2007;9(1):38-46. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01095.x.
- 170** Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD005391. doi:10.1002/14651858.CD005391.pub3.

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Histopathologische Klassifikation kolorektaler Karzinome laut WHO	25. 6
Tab. 2	Histopathologisches Grading (G)	28.....7
Tab. 3	TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms	38.....9
Tab. 4	Klassifikation der Tumorstadien nach UICC und TNM, 5-Jahres-Überlebensraten	38,39..... 10
Tab. 5	R-Klassifikation	38..... 10
Tab. 6	Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt33
Tab. 7	Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt34
Tab. 8	Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt35
Tab. 9	Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt36
Tab. 10	Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt37
Tab. 11	Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt37
Tab. 12	Überleben nach 5 Jahren nach UICC Stadium, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 2 Gruppen unterteilt39
Tab. 13	Überleben nach 5 Jahren nach UICC Stadium, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt40
Tab. 14	5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien UICC III und IV, ohne versus mit Chemotherapie41
Tab. 15	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie, entsprechend des Datums der Erstdiagnose in 3 Gruppen unterteilt (UICC III und IV)41

Tabellenverzeichnis

Tab. 16 5-Jahres-Überlebensraten für die gesamte Kohorte, für Patienten ohne bzw. mit Chemotherapie im UICC Stadium III und IV, jeweils ≤ 70 und > 70 Jahre	44
Tab. 17 Basisdaten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	46
Tab. 18 Tumorspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	48
Tab. 19 Behandlungsspezifische Daten der eingeschlossenen Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	50
Tab. 20 Überleben nach 1, 3 und 5 Jahren nach UICC Stadium und Gesamtüberleben, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	51
Tab. 21 UICC Stadien der Patienten ≥ 50 Jahre, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	54
Tab. 22 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten ≥ 50 Jahre, entsprechend der Art der Tumordetektion.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität je 100.000 Patienten, nach Geschlecht (Stand: 2011) 4.....	2
Abb. 2 Adenom-Karzinom-Sequenz des kolorektalen Karzinoms. Modell nach Fearon et al., modifiziert nach Kinzler und Vogelstein, 1996.....	4
Abb. 3 Kohortenbildung.....	24
Abb. 4 Tumorlokalisierung, Verteilung am UKW, n=1016.....	28
Abb. 5 Altersverteilung der Gesamtkohorte nach Geschlecht.....	30
Abb. 6 Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen, Vergleich Subgruppe 1 versus Subgruppe 2 nach Datum der Erstdiagnose.....	31
Abb. 7 BMI, Vergleich Subgruppe 1 versus Subgruppe 2 nach Datum der Erstdiagnose	32
Abb. 8 Überlebensraten, entsprechend des Diagnosedatums, blau: 1992-2001, grün: 2002-2011.....	38
Abb. 9 Überlebensraten, entsprechend des Diagnosedatums, blau: 1992-08/2004, grün: 09/1994-08/2004, gelb: 09/2004-2011.....	38
Abb. 10 Überlebensraten, entsprechend des UICC Stadiums (blau: UICC I, grün: UICC II, gelb: UICC III, lila: UICC IV).....	39
Abb. 11 Überlebensraten unter der Therapie mit 5-FU/FA, Capecitabin (blau: 1992-08/1994, grün: 09/1994-08/2004, gelb: 09/2004-2011).....	42
Abb. 12 Überlebensraten unter der Therapie mit 5-FU/FA + Oxaliplatin/Irinotecan (blau: 09/1994-08/2004, grün: 09/2004-2011).....	42
Abb. 13 Überlebensraten, keine Chemotherapie (blau) . 5-FU/FA oder Capecitabin (grün), UICC III und IV.....	43
Abb. 14 Überlebensraten, keine Chemotherapie (blau) . 5-FU/FA und Oxaliplatin oder Irinotecan (grün), UICC III und IV.....	43
Abb. 15 Überlebensraten, entsprechend des Patientenalters (blau: ≤70 Jahre, grün: >70 Jahre).....	43

Abbildungsverzeichnis

Abb. 16	UICC Stadienverteilung, entsprechend der Art der Tumordetektion....	47
Abb. 17	Prozentuale Verteilung der Patienten, entsprechend der Art der Tumordetektion und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	49
Abb. 18	Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion (grün: Vorsorge-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe).....	50
Abb. 19	Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, A: UICC I und II, B: UICC III und IV (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe). .	52
Abb. 20	Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, Patienten ≥ 50 Jahre (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe).....	53
Abb. 21	Überlebensraten, entsprechend der Art der Tumordetektion, nach Jahren, A: 1992-2001, B: 2002-2011 (grün: Screening-Gruppe, blau: Symptom-Gruppe).....	55

Danksagung

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei den Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Die vorliegende Arbeit wurde in der chirurgischen Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Leitung und Betreuung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Armin Wiegering angefertigt. Ihm gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten und alltagsrelevanten Themas dieser Arbeit, für seine jahrelange Begleitung und Unterstützung und sein Engagement neben dem fordernden Klinikalltag. Vielen Dank, Armin!

Dr. Johannes Hain und Dr. med. Johannes Riegel danke ich von Herzen für die umfassende Beratung und Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Für die Klärung organisatorischer und technischer Fragen und den Zuspruch möchte ich Katrin Bischof vom Transplantationszentrum herzlich danken.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe um Priv.-Doz. Dr. med. Armin Wiegering für den Austausch und die Unterstützung.

Meinen Freunden, insbesondere Marlene Münch, Sebastian Lechner, Raphael Lyko und Patrick Schneider, danke ich für ihre Unterstützung, durch die ich diese Arbeit parallel zum Studium schreiben konnte.

Meinem Ehemann Michael, der unsere kostbare gemeinsame Zeit oft teilen musste und mich trotzdem immer unterstützt und ermutigt hat, bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit nie fertig gestellt. Vielen Dank, Michael!

Zuletzt und ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung, den Zuspruch und die Begleitung auf dem langen Weg bis zur Fertigstellung des Studiums und dieser Arbeit. Danke, dass ihr mich, trotz elterlicher Sorge, immer meinen eigenen Weg gehen lasst!