

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakterisierung und Verlaufsanalyse von Kolonkarzinompatienten
unterschiedlicher Tumorstadien der Jahre 2013 bis 2015 an der
Universitätsmedizin in Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Julia Bauer
aus Pirmasens

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.07.2021

Widmung

Diese Promotionsarbeit ist meiner Mutter und meiner Schwester in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
1. Einleitung	12
2. Literaturdiskussion	14
2.1 Definition Kolonkarzinom und Epidemiologie	14
2.2 Pathogenese	16
2.2.1 Tumorgenese und genetische Faktoren	16
2.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und andere Karzinogenesewege	16
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	18
2.3.1 Ernährungsfaktoren und Lebensstil	18
2.3.2 Familiäres kolorektales Karzinom	19
2.3.3 Hereditäre Syndrome	19
2.3.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED).....	20
2.4 Prävention und Früherkennung	21
2.4.1 Prävention	21
2.4.2 Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung	21
2.4.3 Früherkennung bei Risikopatienten	23
2.5 Diagnostik und Staging	23
2.6 Pathologie	25
2.6.1 Histologische Klassifikation	25
2.6.2 Malignitätsgrad (Grading).....	25
2.6.3 TNM Klassifikation und Staging nach UICC	26
2.6.4 Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation)	27
2.7 Therapie	28
2.7.1 Chirurgische Therapieverfahren	29
2.7.2 Medikamentöse Therapieverfahren	32
3. Patienten und Methoden	38
3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	38
3.2 Datendokumentation	39
3.3 Statistische Auswertung	40
4. Ergebnisse	42
4.1 Univariate Analyse des Gesamtkollektives	42

4.1.1 Patientendaten.....	42
4.1.2 Tumordaten	45
4.1.3 Therapiedaten.....	51
4.2 Prognose.....	57
4.2.1 Prognose der Patienten- und Tumordaten.....	57
4.2.2 Prognose der Therapiedaten beim metastasierten Kolonkarzinom.....	62
4.3 Multivariate Analyse.....	66
5. Diskussion	68
5.1 Die Studienpopulation verglichen zur aktuellen Literatur	68
5.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung	68
5.1.2 Tumorlokalisation.....	70
5.1.3 Präoperative Diagnostik.....	72
5.1.4 TNM-Klassifikation und Grading.....	73
5.1.5 Therapiekonzepte bei dem metastasierten Kolonkarzinom	75
5.2 Limitationen	82
6. Zusammenfassung.....	83
7. Literaturverzeichnis.....	85
8. Anhang.....	96
Danksagung.....	99
Lebenslauf.....	100

Abkürzungsverzeichnis

~	ungefähr
>	größer als
<	kleiner als
≥	größer gleich
%	Prozent
±	Plusminuszeichen
5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermassenindex)
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B (Rat Fibrosarkom Isoform B)
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrates-Antigen 19-9
CA 125	Cancer Antigen 125 (Krebsantigen 125)
CAPOX	Capecitabin und Oxaliplatin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
cm	Zentimeter
CpG	Abschnitte auf der DNA eukaryotischer Organismen, in der sich die Nukleotidfolge Cytosin-Guanin häufig wiederholt
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
CU	Colitis Ulcerosa
DCC	Deleted in Colorectal Carcinoma (DCC-Tumorsuppressorgen)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)

DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EGFR	epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
et al.	et alii bzw. et aliae (und andere)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluoruracil und Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluoruracil und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure, 5-Fluoruracil und Oxaliplatin und Irinotecan
FS	Folinsäure
G (1-3)	Tumorgrading
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2)
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom)
HR	Hazard Ratio
iFOBT	immunologischer fäkaler Okkultbluttest
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma
KRK	kolorektales Karzinom
M	Metastasen
m ²	Quadratmeter
m-CS	modified clinical risk score (modifizierter klinischer Risikoscore)
mAK	monoklonaler Antikörper
min	Minute
MLH	MutL-Homolog
mOS	median overall survival (medianes Gesamtüberleben)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	MutS-Homolog
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität

MUC1	Mucin 1
N	Nodus
p	p-Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression-free survival (progressionsfreie Überleben)
R	Residualtumor
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selektive interne Radio-Therapie
sog.	sogenannt
T	Tumor
TGF- β	Transforming growth factor β (Transformierender Wachstumsfaktor β)
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
ÜLZ	Überlebenszeit
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A)
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Wt	Wildtyp
XELOX	Capecitabin und Oxaliplatin
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen in allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016.....	15
Abbildung 2: Konzept der „Mehrstufenmutation“ im Verlauf der Tumorprogression des Kolonkarzinoms (nach Fearon und Vogelstein 1990).....	17
Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs aufgeteilt in weibliche und männliche Patienten mit einem Intervall in 5-Jahres Abständen.....	43
Abbildung 4: Lokalisation der einzelnen Karzinome des Gesamtkollektivs (n= 198) im Kolon.....	45
Abbildung 5: Tumormarkererhöhung vor Therapiebeginn.....	46
Abbildung 6: UICC Tumorstadien des Studienkollektivs.....	50
Abbildung 7: Übersicht zu der Verteilung der Studienpopulation und der Therapiewege anhand entsprechender UICC Stadien.....	51
Abbildung 8: Krankheitskontrollrate (DCR) der adjuvanten Erstlinientherapie im UICC Tumorstadium III.....	53
Abbildung 9: Angewendete Operationsverfahren der UICC Stadien I bis III.....	53
Abbildung 10: Betroffene Organe der Fernmetastasierung im UICC Tumorstadium IV.....	54
Abbildung 11: Krankheitskontrollrate in der Erstlinie der KRAS Wildtyp Patienten in Abhängigkeit des verwendeten Antikörpers.....	56
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Patientenalters.....	58
Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Geschlechts.....	58
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit einer vorhandenen Stenosierung Primarius.....	59
Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des M-Status.....	60
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Gradings.....	60
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des UICC Tumorstadiums....	61
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Doublette- Chemotherapie (FOLFOX vs. FOLFIRI).....	63
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des verwendeten monoklonalen Antikörpers (anti-EGFR vs. anti-VEGF).....	64

Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Konversionstherapie bei Lebermetastasierung (Konversionstherapie vs. keine Resektion der Lebermetastasen).....	65
Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.....	97
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des N-Stadiums.....	97
Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des T-Stadium.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologisches Grading (92).....	25
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC (2010) (6).....	27
Tabelle 3: Operationsverfahren des Kolonkarzinoms in Abhängigkeit der Primarius- Lokalisation (11).....	30
Tabelle 4: Allgemeine klinische Patientendaten der Studienpopulation (n= 198).	42
Tabelle 5: Überblick des Kollektivs in Bezug auf den Risikofaktors Übergewicht.	44
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und präoperativ erhöhten Tumormarkern (p= 0,025).	47
Tabelle 7: Histopathologisches Tumorstadium der Studienpopulation.	48
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem M-Stadium (p= 0,001).	49
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem N-Stadium und dem M- Stadium (p< 0,001).	49
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem N-Stadium (p< 0,001).	50
Tabelle 11: Erstlinientherapie UICC Stadium IV.....	55
Tabelle 12: Prognosefaktoren hinsichtlich der Patienten- und Tumordaten.	57
Tabelle 13: Prognosefaktoren hinsichtlich der Erstlinientherapie im UICC Tumorstadium IV.....	62
Tabelle 14: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse bezogen auf das Gesamtüberleben (n= 170).	66
Tabelle 15: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse bezogen auf das Gesamtüberleben (n= 38).	67
Tabelle 16: TNM-Klassifikation für Kolonkarzinome nach UICC.....	96

1. Einleitung

Weltweit erkranken jährlich rund 1,4 Millionen Menschen an Darmkrebs. Davon sterben im Verlauf mehr als 700.000 Patienten an den Folgen der Krankheit. International stellt das Kolonkarzinom somit die vierthäufigste Krebserkrankung und die fünfhäufigste Krebstodesursache da. Allein in Deutschland erhalten laut Robert Koch-Institut pro Jahr rund 25.990 Frauen und 32.300 Männer die Erstdiagnose einer malignen Raumforderung im Bereich des Dickdarms (2, 3).

Dennoch ist in den letzten zwei Jahrzehnten ein auffälliger Rückgang der altersabhängigen Darmkrebsneuerkrankungsrate um circa 14 % zu vermerken (2, 3). Ursächlich hierfür ist unter anderem die Einführung bestimmter präventiver Maßnahmen, wie der immunologische Stuhltest (iFOBT) oder die Vorsorgekoloskopie, welche aktuell ab dem 50. Lebensjahr für Männer und dem 55. Lebensjahr für Frauen empfohlen wird (3, 4).

Doch nicht nur die Inzidenz von Kolonkarzinomen hat sich in den letzten Jahren reduziert. Auch die altersstandardisierte Mortalitätsrate nahm seit 2003 um etwa 20 % ab (3). Besonders Betroffene im metastasiertem Tumorstadium (UICC Stadium IV) zeigen eine deutliche Steigerung des medianen Gesamtüberlebens. Sie profitieren von interdisziplinären Therapiekonzepten wie der sogenannten Konversionstherapie von Lebermetastasen oder der Etablierung humanisierter monoklonaler Antikörper wie Cetuximab (anti-EGFR) oder Bevacizumab (anti-VEGF A) als gezielte Substanzen (5-7). Zudem gewinnt die Immuntherapie mit bestimmten Checkpoint-Inhibitoren als Therapieoption zunehmend an Bedeutung (8).

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der Einsatz eines humanisierten Antikörpers in Kombination mit einer klassischen Chemotherapie in der Erstlinie das Gesamtüberleben weiter steigern kann (5, 9, 10). Eine vorherige molekularpathologische Mutationsanalyse von Onko- und Tumorsuppressorgenen scheint dabei jedoch unabdingbar. So besitzen Patienten mit einer Mutation im RAS Protoonkogen eine Resistenz gegenüber den EGFR-Inhibitoren. Im Falle von RAS Wildtyp Patienten kann dagegen zwischen dem Einsatz eines anti-EGFR- oder eines anti-VEGF Antikörpers gewählt werden (11).

Die vorliegende Dissertation soll eine Charakterisierung und Verlaufsanalyse von 198 Kolonkarzinompatienten in unterschiedlichen Tumorstadien darstellen. Diese erhielten in den Jahren 2013 bis 2015 die Erstdiagnose „Kolonkarzinom“ und waren in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Karzinompatienten. Hierbei sollen besonders die Therapieoptionen fortgeschrittener Tumorpatienten (UICC Stadium IV) erörtert und der Stellenwert von humanisierten monoklonalen Antikörpern unter Berücksichtigung molekularpathologischer Gegebenheiten evaluiert werden. Ziel ist es, für jeden Patienten anhand individueller Gegebenheiten die optimale Therapie zu finden und die Prognose des Kolonkarzinoms zukünftig weiter zu verbessern.

2. Literaturdiskussion

2.1 Definition Kolonkarzinom und Epidemiologie

Unter dem Begriff „Darmkrebs“ fasst man verschiedene maligne Tumore des Darms zusammen. Diese werden abhängig von der Lokalisation differenziert (12). Der Oberbegriff „kolorektale Karzinome“ schließt sowohl das Rektum- als auch das Kolonkarzinom ein. Definitionsgemäß gehören zu den Kolonkarzinomen bösartige Tumore, die einen Mindestabstand von 16 cm zur Anokutanlinie haben und in einem Bereich bis einschließlich der Ileozökalklappe liegen (11, 12).

Das Kolon kann in eine rechte und eine linke Seite unterteilt werden. Auf der rechten Seite liegen das Caecum, das Colon ascendens, die Flexura coli dextra und das Colon transversum. Auf der linken Seite befinden sich die Flexura coli sinistra, das Colon descendens und das Colon sigmoideum. Die meisten Kolonkarzinome treten in dem Colon sigmoideum auf, gefolgt von dem Caecum, dem Colon ascendens und den restlichen Dickdarmabschnitten (6, 13).

Epidemiologisch ist das Kolonkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung und die fünfhäufigste Krebstodesursache weltweit. Es zählt in den Industrieländern zu den häufigsten Malignomen. Kolonkarzinome treten in einem Verhältnis von 2:1 verglichen zu Rektumkarzinomen auf (12, 14, 15).

Das Deutsche Krebsregister des Robert Koch-Instituts führt das Kolon- und Rektumkarzinom zusammen unter dem Überbegriff des Darmkrebses auf. Dort wurden allein für das Jahr 2016 rund 25.990 Frauen und 32.300 Männer mit Neoplasien im Bereich des gesamten Darms registriert. Ungefähr zwei Drittel der malignen Entartungen traten dabei speziell im Dickdarm auf (2).

Somit ist das kolorektale Karzinom bei Frauen aktuell die zweithäufigste (11,1 %) und bei Männern die dritthäufigste (12,5 %) Tumorlokalisation in Deutschland. Das Robert Koch-Institut prognostiziert für das Jahr 2020 weitere 24.100 Neuerkrankungen von weiblichen und 31.300 von männlichen Patienten (2). Die folgende Abbildung (Abb. 1) zeigt die prozentualen Anteile der häufigsten Tumorlokalisationen unter allen Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016.

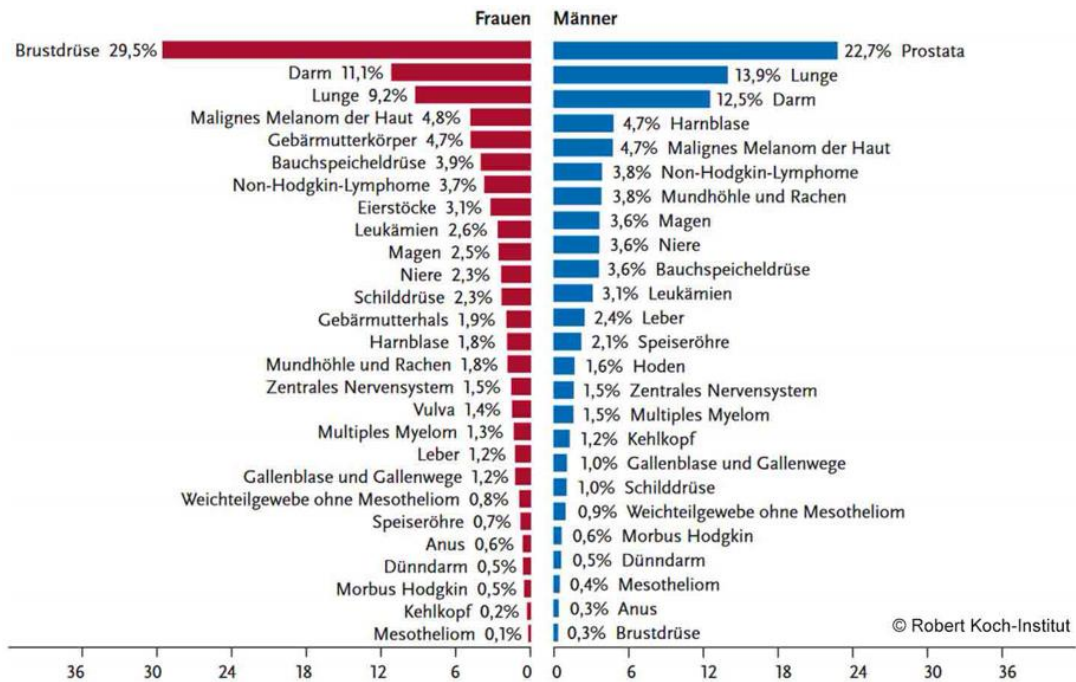


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Neuerkrankungen in Deutschland 2016 (2).

In allen Altersgruppen treten Kolonkarzinome vermehrt bei männlichen als bei weiblichen Personen auf (16, 17). Der Manifestationsgipfel liegt bei beiden Geschlechtern zwischen der 6. und 7. Lebensdekade (18, 19). Mehr als 80 % der Betroffenen sind bei Erstdiagnose über 60 Jahre alt, nur 10 % unter dem 55. Lebensjahr (2). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 76 Jahren und bei Männern bei 72 Jahren (2, 20). Die hereditären Formen des Kolonkarzinoms können jedoch deutlich früher auftreten (21).

In den letzten zwei Jahrzehnten ist ein auffälliger Rückgang der altersabhängigen Darmkrebsneuerkrankungen bei beiden Geschlechtern zu erkennen (2, 22). Grund dafür ist unter anderem die im Herbst 2002 eingeführte Vorsorgekoloskopie des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (3, 23, 24). Zugleich hat sich die altersstandardisierte Sterberate um ca. 20 % deutlich reduziert. Dabei liegt das aktuelle 5-Jahresüberleben für Frauen und Männer jeweils bei 63 % und 62 % (2). Besonders bei dem metastasierten Kolonkarzinom haben neuste systemische Therapien, innovative Operationstechniken und die steigende Bedeutung molekularpathologischer Untersuchungen das Gesamtüberleben deutlich gesteigert (25, 26).

2.2 Pathogenese

2.2.1 Tumorgenese und genetische Faktoren

Meist entstehen Kolonkarzinome über die sog. Adenom-Karzinom-Sequenz. Zahlreiche Mutationsschritte innerhalb der DNA führen in der Dickdarmschleimhautzelle zu einer Neoplasie. Der Prozess kann jedoch auch in Folge einer genetischen Instabilität bei sog. defekten Mismatch-Repair-Genen entstehen. Dieser Pathomechanismus ist beispielsweise mit den hereditären Formen des Kolonkarzinoms assoziiert (27).

2.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und andere Karzinogenesewege

Ein Adenom ist laut WHO-Definition eine gutartige gestielte oder sessile Neoplasie des Drüsenepithels mit einer Dysplasie unterschiedlichen Grades (28). Seit den 80er Jahren gilt die von Fearon und Vogelstein beschriebene Adenom-Karzinom-Sequenz als die bedeutendste Ursache für sporadische Karzinome im Dickdarm. Das Modell beschreibt die Entwicklung eines bösartigen Tumors aus gutartigen Vorstufen in einer mehrstufigen Abfolge über genetische Modifikationen (29). Dieser Prozess dauert im Durchschnitt 10 bis 15 Jahre (7, 30).

Die primäre Schlüsselmutation und der Beginn der Adenom-Karzinom-Sequenz liegt im Verlust des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatöses Polyposis Coli-Gen) (31, 32). Danach folgen Mutationen, die zum einen das Protoonkogen KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) aktivieren und zum anderen die Tumorsuppressorgene p53 oder DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) deaktivieren (25, 31, 32). Der Mikrosatelliten-Status bleibt im Gegensatz dazu stabil (32).

Neben dem Grad der Dysplasie (leicht, mittel, schwer) und der Größe ist auch der histologische Typ des Adenoms für das Potenzial der Kanzerogenese entscheidend (30, 33). Während tubuläre Adenome, die ca. 75 % aller Neoplasien ausmachen, ein eher niedriges Entartungsrisiko aufweisen, steigt das Risiko einer Karzinomentstehung mit dem Anteil der villösen Komponente (30, 32).

Die folgende Abbildung (Abb. 2) stellt den mehrstufigen Mutationsprozess graphisch dar:

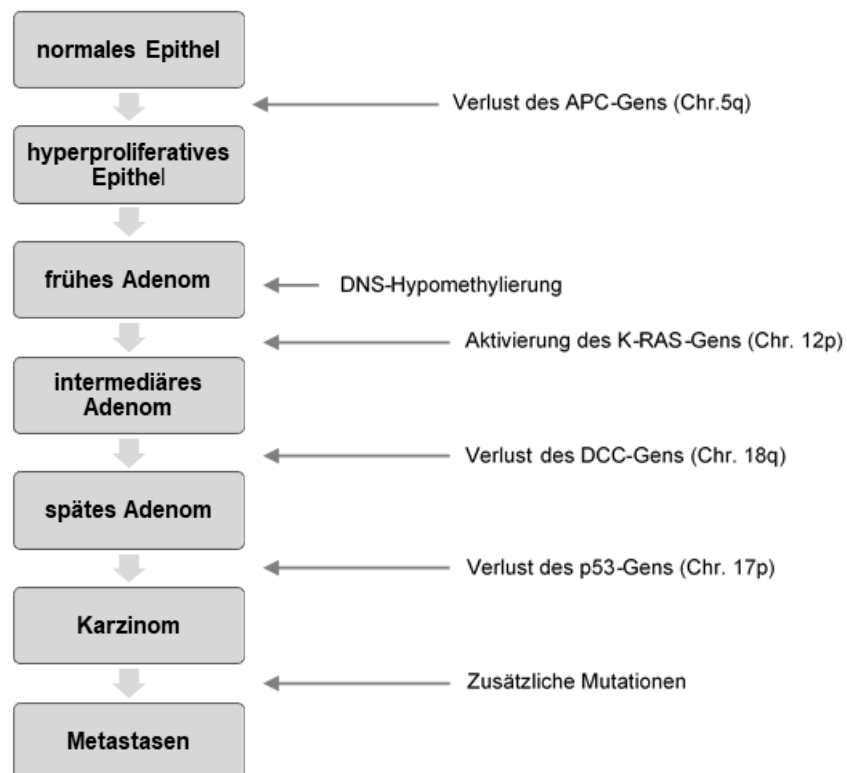


Abbildung 2: Konzept der „Mehrstufigenmutation“ im Verlauf der Tumorprogression des Kolonkarzinoms (nach Fearon und Vogelstein 1990) (34).

Neue molekularpathologische Erkenntnisse haben in den vergangenen Jahren verdeutlicht, dass es neben dem Modell der Adenom-Karzinom-Sequenz noch weitere Möglichkeiten der Karzinogenese gibt (30-32).

Zum einen gibt es den alternativen serratierten Karzinogeneseweg („serrated pathway“), dessen Vorläuferläsion das sessil serratierte Adenom darstellt. Dieser Weg beruht auf einer Schlüsselmutation im BRAF-Gen (Rat Fibrosarkom Isoform B) mit einer einhergehenden Apoptosestörung im Kryptenepithel des Kolons (31, 35). Dadurch kann es zu einer epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierung und einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) kommen (31, 36).

Zuletzt existiert noch ein „Mischtyp“ der Karzinomentstehung. Dieser kann molekulare Eigenschaften der beiden anderen Karzinogenesewege beinhalten und geht aus traditionell serratierten oder villösen Adenomen hervor (31, 32, 37). Klinisch ist die

Unterscheidung zwischen dem alternativen serratierten Karzinogeneseweg und dem Mischtyp von großer Relevanz: Karzinome, die aus sessil serratierten Adenomen entstehen, haben meist eine bessere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate von > 70 %) und treten häufig im rechten Hemikolon auf. Im Vergleich dazu sind Karzinome, die aus traditionell serratierten Adenomen hervorgehen, meist linksseitig im Dickdarm lokalisiert und haben eine schlechtere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate von < 30 %) (32, 38).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Dickdarmkrebses ist multifaktoriell und durch exogene und endogene Faktoren getriggert (27, 39). Wichtige Risikofaktoren sind die Ernährung und der Lebensstil, ein höheres Lebensalter bei Erstdiagnose, eine positive Familienanamnese oder das Vorhandensein von Adenomen (40-42). Eher selten spielen hereditäre Syndrome und chronisch entzündliche Darmerkrankungen eine Rolle (27).

Etwa 80 % der Kolonkarzinome sind sog. sporadische Karzinome, bei denen Ernährungs- und Umweltfaktoren als mögliche Ursachen gelten. Bei weiteren 15 % können familiäre Aspekte mögliche Auslöser sein, die zusätzlich durch schädigende Umwelteinflüsse verstärkt werden. Die letzten 5 % der Dickdarmkarzinome basieren auf gesicherten genetischen Mutationen (27).

2.3.1 Ernährungsfaktoren und Lebensstil

Der vermehrte Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch ist mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von Kolonkarzinomen assoziiert. Dagegen reduziert eine fischhaltige und ballaststoffreiche Kost das Erkrankungsrisiko (43-45).

Es gibt auch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Adenomen, Kolonkarzinomen und einem BMI (Body-Mass-Index) von über > 25 kg/m². Dieser Effekt nimmt linear mit dem Körpergewicht zu und ist stärker bei männlichen als bei weiblichen Patienten vertreten (46). Übergewichtige Menschen haben ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko an Darmkrebs zu erkranken (46-48). Auch das regelmäßige Rauchen von Tabak ist mit einer erhöhten Gefahr für das Entstehen von Kolonadenomen und Kolonkarzinomen verbunden (49-51). Laut Botteri et al. haben langjährige Raucher ein

um 18 % höheres Risiko in ihrem Leben an Darmkrebs zu erkranken (95 %-KI 1,11–1,25) und eine 1,25-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an diesem auch zu versterben (95 %-KI 1,14–1,37) (52). Mehrere Studien konnten dahingegen beweisen, dass bei beiden Geschlechtern eine regelmäßige körperliche Aktivität das Kolonkarzinomrisiko deutlich reduziert (53-55). Nach Halle et al. kann bereits täglich eine Stunde zügiges Gehen das Risiko, an Dickdarmkrebs zu erkranken, um etwa 40 % reduzieren (56).

2.3.2 Familiäres kolorektales Karzinom

Etwa 15 % der Kolonkarzinome treten familiär gehäuft auf. Man spricht hierbei von einer positiven Familienanamnese (27). Im Unterschied zu den hereditären Syndromen, bei denen bestimmte genetische Mutationen bekannt sind, sind bei den sog. familiären kolorektalen Karzinomen nach aktuellem wissenschaftlichen Stand keine genauen Ursachen bekannt (57). Man vermutet jedoch ein Zusammenspiel zwischen einzelnen Genpolymorphismen und schädigenden Umweltfaktoren (27, 57). Verwandte 1. Grades eines Patienten mit Dickdarmkrebs haben ein bis zu 3-fach erhöhtes mittleres Risiko, im Laufe des Lebens selbst an dem Tumor zu erkranken. Ist der Indexpatient des Karzinoms vor dem 60. Lebensjahr erkrankt oder ist mehr als ein Verwandter von einem Kolonkarzinom betroffen, erhöht sich das Risiko einer Neuerkrankung innerhalb der Familie sogar auf das bis zu 4-fache (57-60).

2.3.3 Hereditäre Syndrome

2.3.3.1 Lynch-Syndrom (HNPCC)

Das hereditäre non-polyposis kolorektale Karzinom (HNPCC), oder auch Lynch-Syndrom, ist ein erbliches Tumorsyndrom, das für 3-5 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich ist (27, 61). HNPCC wird monogenetisch autosomal-dominant vererbt und entsteht meist im Rahmen einer Mutation in den vier Genen des DNA-Mismatch-Reparatursystems (MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2) (61, 62). Patienten mit dem Syndrom haben eine 50-70 % hohe Wahrscheinlichkeit während ihres Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 45 Jahren (62, 63). Durch die gestörte Genfunktion haben die Betroffenen auch ein erhöhtes Risiko an weiteren malignen Neoplasien, wie beispielsweise dem Endometriumkarzinom, zu erkranken (61). Im Gegensatz zur Familiären

adenomatösen Polyposis (FAP) kommt es nur vereinzelt zu kolorektalen Adenomen. Diese sind zunächst nicht von sporadischen Tumoren zu unterscheiden. Daher wurden Kriterien (Amsterdam-Kriterien II und Bethesda-Guidelines) entwickelt, um Patienten mit HNPCC leichter identifizieren zu können. Bei dem Nachweis einer Mutation sollte eine prädiktive Diagnostik verbunden mit einer humangenetischen Beratung bei den Familienangehörigen empfohlen werden (62).

2.3.3.2 Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist die häufigste kolorektale Polyposis. Sie ist für ca. 1 % aller Dickdarmkarzinome verantwortlich (7, 64). Ähnlich zu dem HNPCC wird die FAP autosomal-dominant vererbt, wobei in diesem Fall die Ursache eine Mutation im Tumorsuppressorgen APC ist (64, 65). Bereits im frühen Adoleszentenalter kommt es zu einer Ausbildung von hunderten Adenomen, die nach dem Prinzip der Adenom-Karzinom-Sequenz maligne entarten können. Sofern keine chirurgischen oder präventiven Maßnahmen durchgeführt werden, ist das Lebenszeitrisiko an einem Kolonkarzinom zu erkranken nahezu 100 % (64-66). Trotz des Selektionsnachteils bleibt die Anzahl der FAP Neuerkrankungen stabil. Etwa 25 % der Fälle sind Neumutationen, bei denen ein somatisches APC-Mosaik vorliegt (64, 66). Die sog. attenuierte Form von FAP hat einen mildereren Verlauf mit einem späteren Manifestationsalter, meist nach dem 40. Lebensjahr, und eine geringere Anzahl von adenomatösen Polypen (< 100). Jedoch besteht auch hier ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an Dickdarmkrebs zu erkranken (64, 65, 67). Neben den kolorektalen Karzinomen kann es bei FAP-Patienten auch zu Manifestationen in anderen Organen kommen. So können zusätzlich Osteome, papilläre Schilddrüsenkarzinome oder Medulloblastome entstehen (64, 66).

2.3.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Patienten mit Colitis Ulcerosa (CU) haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dabei ist die Dauer der chronischen Erkrankung von Bedeutung. Im Mittel wird die Diagnose Dickdarmkrebs bei den Betroffenen im Alter von etwa 50 Jahren und nach ca. 20 Erkrankungsjahren gestellt (7, 68, 69). Die aktuelle Studie von Olén et al. zeigt, dass bei Patienten mit Colitis Ulcerosa die Inzidenz eines Kolonkarzinoms um 38 % höher ist als bei der

Normalbevölkerung. Das Risiko einer möglichen malignen Entartung stieg zusätzlich weiter an, wenn die Patienten zeitgleich unter einer primären sklerosierenden Cholangitis litten oder eine positive Familienanamnese bekannt war (70).

Morbus Crohn zählt ebenfalls zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Literatur diskutiert das Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms allerdings kontrovers (71-73). Ein frühes Erkrankungsalter vor dem 30. Lebensjahr und ein primärer Befall des gesamten Kolons können das Risiko einer Karzinomentstehung auf das bis zu 20-fache erhöhen. Allerdings liegt die Prävalenz der Morbus-Crohn bedingten Karzinome im Dickdarm unter 1 %. Sie ist wesentlich geringer als bei Colitis Ulcerosa (71, 73).

2.4 Prävention und Früherkennung

2.4.1 Prävention

Zur Vorbeugung eines Kolonkarzinoms wird die Reduktion bekannter erworbener Risikofaktoren empfohlen (43, 44, 50, 54, 56). Laut den aktuellen S3-Leitlinien können verschiedene präventive Maßnahmen im Bereich der Lebensgewohnheiten nachweislich die Karzinominzidenz reduzieren. Beispielsweise werden die Gewichtsreduktion bei vorhandenem Übergewicht, der Tabakrauchverzicht oder regelmäßige körperliche Aktivitäten genannt (11). Bei der Nahrungsaufnahme sollten die allgemeinen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) eingehalten werden. Es wird dazu geraten, mindestens 30 g Ballaststoffe pro Tag und regelmäßig Obst und Gemüse aufzunehmen. Dies reduziert vermutlich das allgemeine Krankheitsrisiko (11, 74-76). Eine Korrelation zwischen dem regelmäßigen Konsum von Kaffee oder Tee und der Entstehung von Kolonkarzinomen konnte in drei Metaanalysen nicht nachgewiesen werden. Hierzu gibt es deswegen aktuell keine Empfehlung (77-79).

2.4.2 Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung

Die empfohlenen Screening-Untersuchungen bei Personen, die keiner Risikogruppe angehören, können die Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs deutlich reduzieren. Zudem zeigen sie eine günstige Kosten-Nutzen-Effizienz (3, 23, 80-82). Ein Grund

dafür ist die oft langjährige Karzinogenese, die auf der Adenom-Karzinom-Sequenz basiert (30). Der Manifestationsgipfel von Kolonkarzinomen liegt zwischen der 6. und 7. Lebensdekade, weswegen die aktuellen S3-Leitlinien den Beginn der Vorsorge ab dem 50. Lebensjahr empfehlen (11, 18, 19).

Bei den Untersuchungsverfahren ist zu unterscheiden, ob diese nur auf Karzinome hinweisen können (z.B. Stuhltest) oder auch vorhandene Adenome bzw. nicht blutende Tumore nachweisen, wie bei den endoskopischen Verfahren (11). Der Goldstandard in der Früherkennung ist die Koloskopie. Sie hat sowohl einen diagnostischen als auch therapeutischen Nutzen und weist die höchste Sensitivität ($94,7 \pm 4,6 \%$) und Spezifität ($99,8 \pm 0,2 \%$) zur Erkennung von Karzinomen auf. Neben dem Nachweis von Karzinomen ist es mit ihr als endoskopisches Verfahren möglich, interventionell bestehende Adenome abzutragen (11, 12, 83, 84). Sollten Patienten diese Intervention ablehnen, kann beispielsweise die Sigmoidoskopie als Alternative angeboten werden. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass diese Methode nicht alle Darmabschnitte untersuchen kann (85). Lehnt der Patient alle endoskopischen Verfahren ab, können alternativ Stuhltests wie der immunologische fäkale okkulte Bluttest (iFOBT) durchgeführt werden. Dieser detektiert Blutungen mit Hilfe spezifischer Antikörper gegen Hämoglobin und kann dadurch auf Adenome oder kolorektale Karzinome hinweisen (11, 24).

Das von dem gemeinsamen Bundesausschuss entwickelte Darmkrebs-Screening enthält folgende Leistungen (Stand April 2019) (4):

- Frauen und Männer zwischen 50 und 54 Jahren haben den jährlichen Anspruch auf einen Stuhltest zum Nachweis von okkultem Blut (iFOBT-Test).
- Männer ab 50 Jahren können zwei Vorsorgekoloskopien im zehnjährigen Abstand durchführen lassen; Frauen haben diesen Anspruch ab dem 55. Lebensjahr.
- Ab 55 Jahren haben sowohl Frauen als auch Männer in zweijährigem Abstand Anspruch auf einen Stuhltest, sofern keine Vorsorgekoloskopie wahrgenommen wurde.
- Bei einem positiven Stuhltest dürfen die Patienten eine anschließende Koloskopie wahrnehmen.

2.4.3 Früherkennung bei Risikopatienten

Zu den Risikogruppen für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms gehören Patienten, die eine positive Familienanamnese haben, für die hereditäre Syndrome bekannt sind oder bei denen eine chronisch entzündliche Darmerkrankung vorliegt (7, 11, 57, 68, 73). Für diese Personen gelten in den aktuellen Leitlinien gesonderte Vorgaben für die Früherkennung (11):

- *Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom:* Bei Angehörigen, deren Verwandte 1. Grades an Dickdarmkrebs erkrankten, sollte eine erstmalige Koloskopie in dem Lebensalter erfolgen, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt der Erstdiagnose des Indexpatienten liegt; spätestens jedoch zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr.
- *Hereditäre Syndrome:* Besteht der Verdacht einer erblichen Form des Darmkrebses, sollte der Patient in einem speziellen interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Dies bildet die Grundlage für individuelle Früherkennungspläne und Strategien.
- *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen:* Bei Patienten mit Colitis Ulcerosa richten sich die Vorsorgemaßnahmen nach der Dauer und der Ausdehnung der Erkrankung. Bei einer Pancolitis, die länger als 8 Jahre andauert oder einer linksseitigen bzw. distalen Colitis von mehr als 15 Jahren, sollte alle ein bis zwei Jahre eine Koloskopie erfolgen. Im Fall von Morbus Crohn ist der eindeutige Nutzen einer Vorsorgekoloskopie ungeklärt. Sofern ein starker Befall vorliegt, sollte analog zur CU auch eine endoskopische Kontrolle durchgeführt werden (73).

2.5 Diagnostik und Staging

Abhängig von der Lokalisation und des Tumorstadiums verursacht ein Kolonkarzinom sehr unterschiedliche Symptome (7, 31). Mangels zuverlässigen Frühsymptomen ist die Teilnahme an dem Darmkrebs-Screening zur Krebsfrüherkennung besonders wichtig (siehe Kapitel „2.4 Prävention und Früherkennung“) (6, 23).

Häufig berichten Patienten von Blutbeimischungen im Stuhl (> 50 %). Bei proximal gelegenen Tumoren, wie im rechten Kolon, treten diese aber eher selten auf. In solchen

Fällen kann stattdessen der Tumor eher abdominell getastet werden. Bei etwa 25 % der Betroffenen kommt es zu einer Veränderung der Stuhlgewohnheiten mit Obstipation oder Diarrhoe. Daneben können Leistungsminderungen, Müdigkeit, Gewichtsverlust oder eine chronische Blutungsanämie bei Betroffenen beobachtet werden. Als späte Tumorkomplikation kann besonders bei Sigmakarzinomen ein Ileus entstehen (6, 7, 31).

Das Staging, also die Ausbreitungsdiagnostik, eines Kolonkarzinoms sollte vor Beginn der Therapie erfolgen und laut den aktuellen S3-Leitlinien mehrere Punkte beinhalten. Zunächst ist neben der digital-rektalen Untersuchung stets eine komplette Koloskopie mit Biopsien durchzuführen (7, 11). Wenn dies aufgrund eines stenosierenden Tumors nicht gelingt, kann stattdessen eine CT- oder MR-Kolonografie durchgeführt werden (86). Dabei muss allerdings beachtet werden, dass 3-6 Monate postoperativ trotzdem eine koloskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms durchgeführt werden sollte. Zu den weiteren obligaten Untersuchungen gehören die Abdomensonographie und das Röntgen-Thorax in zwei Ebenen. Beides dient der primären Detektion von möglichen Organüberschreitungen des Tumors, die sich in Form von Leber- oder Lungenmetastasen zeigen können (7, 11).

Es wird auch empfohlen, präoperativ den CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Wert als Tumormarker zu bestimmen (11). CEA ist ein Glykoprotein, das als Adhäsionsmolekül fungiert und von Kolonkarzinomzellen vermehrt gebildet wird (87). Es ist bei ungefähr 30 % der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht und spielt vor allem eine Rolle als Verlaufsparemeter zur frühzeitigen Erkennung möglicher Rezidive (11). Die Studie von Chapman et al. zeigte, dass ein erhöhter präoperativer CEA-Wert mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium und einer schlechteren Tumordifferenzierung einhergeht (88). Zur Anwendung als genereller Screeningparameter für Dickdarmkrebs eignet sich der CEA-Wert wegen der geringen Sensitivität von nur 64 % jedoch nicht (6, 12, 88, 89).

Als ergänzende Tumormarker können der CA 19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) und der CA 125 (Carbohydrate-Antigen 125) Wert bestimmt werden (11). Letzterer ist häufig bei einer Peritonealkarzinose erhöht und ist gleichzeitig ein Marker für vorhandene Ovarialmetastasen (90). Die Aussagekraft für ein mögliches Rezidiv, wird durch die zusätzliche CA 19-9 Bestimmung im Vergleich zur alleinigen CEA-Wert Messung allerdings nicht erhöht (12). Bei unklarem Befund, Verdacht einer Fernmetastasierung oder Organinfiltration sollte ergänzend das Mehrzeilen-CT des

Abdomens oder Thoraxes als weiteres fakultatives bildgebendes Verfahren angewendet werden (7, 11, 31). Das PET-CT findet aktuell keinen routinemäßigen Einsatz in der Ausbreitungsdiagnostik einer Erstdiagnose, kann allerdings bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eine zusätzliche diagnostische Laparotomie vermeiden (11, 91).

2.6 Pathologie

2.6.1 Histologische Klassifikation

Histologisch sind mehr als 90 % der malignen Dickdarntumore Adenokarzinome. Sie entstehen aus epithelialen Zellen der Darmschleimhaut. Daneben existieren noch weitere seltene histologische Typen des Kolonkarzinoms. Dazu gehören:

- Plattenepithelkarzinome
- Neuroendokrine Tumore
- Siegelringzellkarzinome
- Adenosquamöse und undifferenzierte Karzinome
- Lymphome
- Sarkome (7, 12, 92).

2.6.2 Malignitätsgrad (Grading)

Laut der WHO unterscheidet man bei dem Adenokarzinom vier unterschiedliche Malignitätsstufen G1 bis G4 (Tab. 1). Sie vergleichen die histologische Ähnlichkeit der Karzinomzellen mit den Zellen von gesundem Dickdarmgewebe und sind bedeutsam für die Prognose (7).

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tabelle 1: Histopathologisches Grading (93).

2.6.3 TNM Klassifikation und Staging nach UICC

Die TNM Klassifikation charakterisiert den Tumor nach seiner Größenausdehnung (T), dem Lymphknotenbefall (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (12). Man unterscheidet unter anderem das pathologische (pTMN) von dem endosonographischen Staging (uTNM). Aus der Kombination der T-, N- und M-Kategorie ergibt sich die Stadieneinteilung des Tumors nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Diese ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose und Therapieplanerstellung (7, 11, 12).

Die T-Kategorie bezieht sich auf den Primärtumor und beschreibt seine Größe mit Hilfe der histologischen Tiefeninfiltration in das Gewebe (7).

Das N-Stadium sagt etwas über die Ausbreitung des Tumors im Bereich des Lymphabflussgebietes aus. Nach operativer Radikalresektion sollten zur optimalen pathologischen Beurteilung mindestens 12 Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht werden (7).

Die M-Kategorie definiert das Vorhandensein von Fernmetastasen in einem oder mehreren Organen. Liegt ein metastasiertes Tumorstadium bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor, spricht man von einer synchronen Metastasierung. Entwickeln sich Metastasen erst im Verlauf, handelt es sich um metachrone Metastasen (12). Kolonkarzinome metastasieren hämatogen, lymphogen und per continuitatem. Der lymphogene Metastasierungsweg erfolgt von zentripetal beginnend bei den parakolischen über die paraaortalen Lymphknoten. Die hämatogene Tumorstreuung verläuft zunächst über den venösen Abflussweg der Vena portae und führt häufig zu einem Befall der Leber. Bei 25 % der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Lebermetastasierung vor. Sekundär können die Tumorzellen dann weiter über die Vena cava in die Lunge oder andere Organe streuen. Bei der kontinuierlichen, per continuitatem, Ausbreitung kommt es zu einer Infiltration in die benachbarten Strukturen des Kolons (6, 12).

Die Stadieneinteilung der UICC baut auf der TNM-Klassifikation auf und ist in folgender Tabelle dargestellt (Tab. 2):

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC (2010) (7).

2.6.4 Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation)

Die Klassifikation gibt an, ob nach erfolgter Behandlung ein Residualtumor (Resttumor) vorhanden ist. Das Ziel einer kurativen Behandlung sollte immer die R0-Situation sein. Bei dieser sind im Resektionsrand keine Tumorreste mehr auffindbar. R1 bedeutet hingegen, dass sich mikroskopisch noch maligne Tumorzellen bis zum Rand der Resektion nachweisen lassen und deshalb ggf. eine Nachresektion erforderlich ist. Die R2-Situation liegt vor, sobald nach erfolgter Therapie noch makroskopische Tumoranteile vorhanden sind. Beispielsweise wenn bei dem Patienten Metastasen in

Organen bestehen, die keine Resektion ermöglichen. Die Residualtumorklassifikation und der Vergleich zwischen einer R0 vs. R1/R2- Situation ist von höchster Signifikanz für die Prognose und die Entscheidung, ob eine adjuvante Polychemotherapie durchgeführt wird. Kann aus unterschiedlichsten Gründen keine eindeutige Aussage über einen Tumorrest getroffen werden, etwa weil der Patient eine weitere Diagnostik ablehnt oder der pathologische Befund noch aussteht, definiert man dies als RX (7, 11).

2.7 Therapie

Wegen der Komplexität der Tumorthherapie sollten Kolonkarzinompatienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Bei dieser planen Ärzte aus verschiedenen Fachrichtungen (u.a. Gastroenterologen, Onkologen, Viszeralchirurgen, Radiologen und Pathologen) nach Abwägung aller Risiken und Möglichkeiten eine individuelle Therapiestrategie (11).

Bei Patienten im UICC Tumorstadium IV, mit metachronen Metastasen oder Lokalrezidiven wird dazu geraten, dies vor dem Start jeglicher Therapiemaßnahmen durchzuführen. So kann frühzeitig entschieden werden, ein rein palliatives Konzept zu wählen oder durch eine Metastasenresektion einen kurativen Weg zu ermöglichen. Sind jedoch keine Fernmetastasen bekannt, kann zunächst eine onkologische Resektion des Tumors erfolgen. Eine präoperative Vorstellung ist nicht immer notwendig. Für die Anmeldung in dem Tumorboard ist es zudem ratsam, die wichtigsten diagnostischen Ergebnisse wie Tumorstadium und auch Belastbarkeit des Patienten bereits vorliegen zu haben, um eine optimale Therapieplanung gewährleisten zu können (11, 12).

Grundsätzlich wird bei Kolonkarzinompatienten im UICC Stadium I bis III eine kurative Therapiestrategie verfolgt. Der Schwerpunkt liegt zunächst auf der operativen Resektion des Primarius. Postoperativ wird dann individuell nach Evaluation der Risikofaktoren über eine anschließende adjuvante Chemotherapie zur Verhinderung eines möglichen Rezidivs beraten (11, 12).

Dank neuester Therapiemöglichkeiten und operativen Techniken können jedoch auch Patienten im Tumorstadium IV kurativ behandelt werden. Das ist beispielsweise bei primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen möglich. Aber auch im Verlauf

kann in bestimmten Fällen mit Hilfe einer Konversionstherapie eine sekundäre Resektabilität und damit eine Heilung erzielt werden. Trotz allem besteht bei den meisten Patienten im metastasierten Tumorstadium eine palliative Situation, die mit Hilfe einer unterstützenden medikamentösen Systembehandlung therapiert werden sollte (11, 12, 26).

2.7.1 Chirurgische Therapieverfahren

Bei den chirurgischen Therapiemaßnahmen eines Kolonkarzinoms ist zwischen einer kurativen und einer palliativen Zielsetzung zu unterscheiden (7, 12).

2.7.1.1 Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

Im Falle einer radikalchirurgischen kurativen Operation sind sog. en-block-Resektionen mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu dem gesunden Gewebe die bevorzugte Therapiemethode. Dabei wird der tumortragende Kolonabschnitt und das komplette Mesenterium zusammen mit dem regionalen Lymphabflussgebiet entfernt. Die systematische Lymphadenektomie ist von großer Bedeutung, da die Zahl der entfernten Lymphknoten mit der Prognose korreliert. Dies gilt auch wenn primär keine Lymphknotenbeteiligung (UICC Tumorstadium II) vorliegt. Als Qualitätsmerkmal sollten mindestens 12 Lymphknoten entfernt werden (11, 12).

Lediglich in dem Fall eines endoskopisch bereits R0-resezierten pT1-Karzinoms mit guter Differenzierung (G1 oder G2) und einer Submukosainfiltration von < 1 mm genügt die endoskopische Therapie. Von einer operativen radikalchirurgischen Intervention kann abgesehen werden (6, 11, 12, 94).

Besteht jedoch die Indikation einer radikalen Entfernung des tumortragenden Kolonsegments, so kann zwischen einer offen-chirurgischen oder laparoskopischen Methode gewählt werden. Die Endergebnisse beider Verfahren sind bei entsprechender Expertise des Operateurs vergleichbar (6, 7, 12, 39). Die Laparoskopie reduziert jedoch laut Nelson et al. den Krankenhausaufenthalt und die postoperative Analgetikagabe (95).

Je nach Lokalisation des Tumors wird ein entsprechendes Operationsverfahren ggf. mit protektiver Stomaanlage angewendet, das in folgender Tabelle (Tab. 3) dargestellt wird:

Lage des Tumors	Operationsverfahren der Wahl
Caecum und Colon ascendens	Hemikolektomie rechts
rechte Flexur und proximales Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie rechts
mittleres Colon transversum	Transversumresektion oder erweiterte Hemikolektomie rechts
distales Colon transversum und linke Flexur	erweiterte Hemikolektomie links
Colon descendens und proximales Colon sigmoideum	Hemikolektomie links
mittleres und distales Colon Sigmoideum	(radikale) Sigmaresektion

Tabelle 3: Operationsverfahren des Kolonkarzinoms in Abhängigkeit der Primarius-Lokalisation (12).

Zur Reduktion des Risikos einer intraoperativen Aussaat von Tumorzellen, sollte die no-touch-Technik angewendet werden. Bei dieser wird vor der Manipulation eine chirurgische Tumorokklusion der Blut- und Lymphgefäße mit einer intraluminalen Lavage durchgeführt (6, 11, 12, 96). Schon in den 70er Jahren zeigten Turnbull et al., dass diese Methode die 5-Jahresüberlebensrate im Vergleich zur konventionellen offenen Operationstechnik deutlich verbessern konnte (96).

Bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen, einem schlechten Allgemeinzustand oder bei denen bereits eine Leberresektion stattgefunden hat, können zusätzlich lokalablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die selektive interne Radio-Therapie (SIRT) angewendet werden (11). Bei der RFA wird beispielsweise mit Hilfe einer bildgesteuerten Sonde ein hochfrequenter Wechselstrom ins Gewebe injiziert, der über die Bildung von Friktionswärme eine lokale Nekrose im Tumor verursacht (11, 12, 97).

2.7.1.2 Chirurgische Therapie mit palliativem Ziel

Auch in der palliativen Situation mit bereits inoperablen Metastasen bei Erstdiagnose ist die operative Resektion des Primarius zusätzlich zur Chemotherapie möglich (12).

Ferrand et al. zeigten in ihrer retrospektiven multizentrischen randomisierten Studie im Jahr 2013, dass bei Patienten im Stadium IV und synchroner Metastasierung die Entfernung des Primärtumors mit einem verlängerten Gesamtüberleben korreliert. So betrug das 2-Jahresüberleben bei den operierten Patienten 24 % und war damit deutlich höher als bei den nichtoperierten Patienten mit nur 10 % ($p < 0,0001$) (98).

Die aktuellen S3-Leitlinien weisen jedoch darauf hin, dass eine palliative Resektion, gerade bei einem asymptomatischen Primarius, die Einleitung einer Chemotherapie verzögern kann. Die operative Intervention ist darum immer unter Berücksichtigung aller Vor- und Nachteile abzuwägen (11). Dieser Fragestellung geht aktuell auch die randomisierte multizentrische SYNCHRONOUS-Studie nach. Sie untersucht ob die palliative Resektion des Primärtumors auch prospektiv und in Kombination mit den modernen Systemtherapeutika zu einem Überlebensvorteil führt (11, 12, 99).

2.7.1.3 Chirurgische Sondersituationen

- *Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose:* Bei Patienten mit einer isolierten Peritonealkarzinose ist es möglich, statt einer systemischen Chemotherapie eine zytoreduktive Chirurgie gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) durchzuführen. Diese kann jedoch nur in speziellen Zentren angewendet wird und es sollten keine weiteren extraabdominalen Metastasen vorhanden sein (11, 12).
- *Multiviszerale Resektion:* Bei einer Adhäsion des Tumors an Nachbarorganen, bei der makroskopisch nicht sicher auszuschließen ist, dass es sich lediglich um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt, sollte eine en-bloc-Resektion aller betroffenen Organe erfolgen (11).
- *Notfalloperationen:* Im Falle eines Ileusgeschehens oder einer Perforation des stenosierenden Karzinoms, sollte, sofern möglich, das elektive radikalchirurgische Verfahren angewendet werden. In geeigneten Fällen kann aber auch ein endoluminaler Stent eingelegt werden (7, 11).
- *Resektion von Lebermetastasen:* Simultan zu der Operation des Primärtumors kann eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt werden. Dieses Verfahren eignet sich besonders für junge Betroffene mit geplanter rechtsseitiger Kolonresektion und singulären Lebermetastasen. Bei älteren (> 70 Jahre) und multimorbiden Patienten, rät man aufgrund einer erhöhten postoperativen Letalität weiterhin zu einem zeitversetzten Vorgehen (11).

2.7.2 Medikamentöse Therapieverfahren

Abhängig von dem Tumorstadium und den individuellen Risikofaktoren kann bei Kolonkarzinompatienten eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Chemotherapeutika und biologische Substanzen etabliert, mit deren Hilfe die Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert werden konnten (11, 12, 100).

2.7.2.1 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie kann ein mögliches Tumorrezidiv verhindern. Abhängig von dem Tumorstadium sollte sie nach der R0-Resektion des Primärtumors erfolgen (7, 11, 12). Die Einleitung dieser medikamentösen Therapie ist zeitnah nach operativer Entfernung des Primarius und nach Möglichkeit innerhalb der ersten acht Wochen durchzuführen (6, 11, 12, 101). Jegliche Verzögerungen gehen nach Seufferlein et al. mit einem um 15-20 % schlechteren Gesamtüberleben einher und sollten deshalb vermieden werden (12).

Als adjuvantes Chemotherapeutikum bei dem Kolonkarzinom eignet sich das Fluoropyrimidin 5-Fluorouracil (5-FU), das bis vor einigen Jahren das einzig zur Verfügung stehende Zytostatikum in der Behandlung des fortgeschrittenen Tumorstadiums war. 5-FU hemmt die Thymidilatsynthetase und wird häufig in Kombination mit Folsäure, als Modulator für ein besseres Ansprechen, intravenös appliziert. In den letzten Jahren etablierte sich auch das Platinderivat Oxaliplatin, das ebenfalls den Thymidilatsynthase-Spiegel im Organismus senkt. Zusätzlich wurden Vorläufersubstanzen von 5-FU entwickelt, wie z.B. Capecitabin, die oral appliziert werden können und eine patientenfreundlichere Alternative zu dem infusionalem 5-FU sind (7, 100).

Laut den aktuellen S3-Leitlinien besteht für Patienten im UICC Stadium I nach einem kurativ resezierten Karzinom kein zusätzlicher Nutzen einer adjuvanten Therapie (11, 101).

Bei Patienten im Stadium II sollte eine adjuvante Therapie intensiv erörtert und stets vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage und der Patientenpräferenz abgewogen werden. Der absolute Nutzen einer Chemotherapie liegt bei Betroffenen dieses Tumorstadiums und ohne das Vorhandensein von Risikofaktoren (u.a. T4-Stadium, Tumorperforation, Notfalloperation, weniger als 12 untersuchte Lymphknoten) zwischen 2-5 % im 5-Jahresüberleben (11, 102). Weist ein Patient mindestens einen

der genannten Risikofaktoren auf, erhöht das laut Merkel et al. die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Tumorprogression. Eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen kann angeboten werden (11, 103). Zur Entscheidung über die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sollte zusätzlich der MSI-Status bestimmt werden (11). Bei Kolonkarzinompatienten mit einer nachgewiesenen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) kann von einer postoperativen Chemotherapie abgesehen werden (11, 12). Jedoch gewinnt der MSI-Status besonders bei metastasierten kolorektalen Karzinomen aufgrund der Etablierung der Immuntherapie zunehmend an Bedeutung (8). Dies bestätigen die Studienergebnisse der KEYNOTE-177 und CeckMate-142 Studie (104-106).

Eine klare Indikation zur postoperativen Chemotherapie gilt allerdings bei Kolonkarzinompatienten im Stadium III: In zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien konnte bereits in den 90er Jahren gezeigt werden, dass eine zusätzliche medikamentöse Therapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt. Effektiv war die 6-monatige Kombinationstherapie von 5-FU mit Folsäure (5-FU/FS) (11, 100, 101). Diese Medikation steigerte das krankheitsfreie Überleben von 42 % auf 58 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % auf 64 % (100). Die Hinzunahme von Oxaliplatin hat erstmals in der MOSAIC-Studie das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu der alleinigen 5-FU/FS-Chemotherapie weiter verbessert (73,3 % vs. 67,4 %, $p=0,003$). Die Kombination aus Oxaliplatin + 5-FU/FS (FOLFOX) als Standardschema hat sich damit in der adjuvanten Therapie etabliert (11, 100, 107). Die orale Vorläufersubstanz Capecitabin kann alternativ 5-FU/FS zu der Oxaliplatin-haltigen Therapie eingesetzt werden (XELOX bzw. CAPOX) (108). Auffällig viele ältere Patienten ab dem 70. Lebensjahr zeigten jedoch eine durch Oxaliplatin erhöhte Toxizität und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ab dieser Altersgrenze wird deshalb eine 6-monatige Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen (11). Die Kombination aus 5-FU/FS und dem Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan (FOLFIRI) brachte in der PETACC-3 Studie keinen Vorteil für das Gesamtüberleben. Sie hat sich in dem adjuvanten Therapiestandard des Kolonkarzinoms, genauso wie die monoklonalen Antikörper, nicht bewährt (11, 100, 109).

2.7.2.2 Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

In dem metastasierten Tumorstadium (UICC Stadium IV) orientiert sich die komplexe Behandlungsstrategie an patienten- und tumorspezifischen Charakteristika (12).

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt für das Erstlinientherapiekonzept einen 3-stufigen Entscheidungsalgorithmus: Als erstes wird anhand des Allgemeinzustands die Therapiefähigkeit des Patienten bestimmt. Danach ist der metastasierte Tumor nach seiner Ausdehnung, Lage und Resektionsfähigkeit näher zu bestimmen und das Ziel der Therapie (kurativ oder palliativ) festzulegen. Zuletzt entscheiden die molekularbiologischen Tumoreigenschaften über die mögliche und optimale individuelle Therapie (11).

2.7.2.2.1 Palliative Therapie

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in der palliativen Situation, hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug es durchschnittlich über 30 Monate (5). Der effektive Einsatz einer Kombinationschemotherapie und die Etablierung sog. monoklonaler Antikörper als zielgerichtete Therapeutika sind dafür mitursächlich (7, 11). Bei einem guten Allgemeinzustand sollte in den Erstlinien die Kombinationschemotherapie aus mindestens zwei Zytostatika bestehen (Chemotherapie-Doublette). Wie schon in der adjuvanten Therapie beinhaltet diese ein Fluoropyrimidin (intravenöses 5-FU oder orales Capecitabin), das mit Oxaliplatin kombiniert werden kann (FOLFOX/CAPOX). Aber auch die Hinzugabe von Irinotecan zu 5-FU/FS hat sich in der palliativen Situation bewährt (FOLFIRI). Im Vergleich zu einer Monotherapie führt eine solche Kombinationstherapie zu einer höheren Ansprechrates und einer besseren progressionsfreien Zeit (6, 11, 12). Die Dreifachkombination (Chemotherapie-Triplette) aus einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) ist eines der effektivsten Chemotherapie-Regimen. Sie wird seit einiger Zeit bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eingesetzt. Dabei muss jedoch besonders beachtet werden, dass durch die gesteigerte Anzahl der Zytostatika auch die Nebenwirkungsrate (z.B. Neuropathie und Diarrhö) deutlich erhöht ist (11, 12).

Neben den klassischen Chemotherapeutika hat sich in der Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms der Einsatz humanisierter monoklonaler Antikörper wie Cetuximab, Panitumumab oder Bevacizumab bewährt. Diese greifen gezielt an molekulare Strukturen an und reduzieren darüber die Tumorausbreitung. Im Falle von Cetuximab oder Panitumumab ist der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) die Angriffsstruktur. Bevacizumab richtet sich gegen den Endothelwachstumsfaktor VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A) (5, 110).

Bereits in der CRYSTAL Studie (2009) und der PRIME Studie (2010) wurde bewiesen, dass der Einsatz eines anti-EGFR Antikörpers in der Erstlinientherapie in Kombination mit einer Chemotherapie-Doublette das Gesamtüberleben steigert (CRYSTAL: 23,5 Monate vs. 20,0 Monate $p=0,0094$; Prime: 23,9 Monate vs. 19,7 Monate $p=0,072$) (5, 9, 111). Aber auch die Kombination von Bevacizumab, als anti-VEGF Antikörper, mit FOLFIRI lässt laut Hurwitz et al. das Gesamtüberleben um 3,2 Monate (18,3 Monate vs. 15,1 Monate) ansteigen (10).

Damit derart gezielte Therapeutika eingesetzt werden können, ist die vorherige molekularbiologische Untersuchung erforderlich. Laut der aktuellen Leitlinie sollte vor Erstlinientherapiebeginn eine Gewebsanalyse des RAS- (KRAS-Exon 2–4 und NRAS-Exon 2–4) und des BRAF-Mutationsstatus (Exon 15) erfolgen. Meist liegt keine gleichzeitige Mutation beider Gene vor, sodass der BRAF-Status erst bei bekanntem RAS-Wildtyp getestet werden sollte. Zudem kann die Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und des HER2neu-Status z.B. bei einer Therapieresistenz gegen die klassische Chemotherapie erfolgen (11, 12).

Beim Nachweis einer RAS-Mutation ist der Tumor gegen die EGFR-Inhibitoren Cetuximab und Panitumumab resistent. Grund dafür ist eine durch die Mutationen ausgelöste intrinsische Aktivierung der EGFR-abhängigen Signaltransduktionskaskade, die unabhängig von der EGFR Expression ausgelöst wird. Deshalb ist in solchen Fällen eine Doublette- oder Triplette Chemotherapie-Kombination ggf. mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab, empfehlenswert (6, 11, 110). Ist in der RAS-Analytik (KRAS und NRAS Exon 2-4) ein RAS-Wildtyp (wt) festgestellt worden, sollte das metastasierte Kolonkarzinom nach neusten Empfehlungen primär mit einer Chemotherapie-Doublette plus einer anti-EGFR-Therapie behandelt werden. Grundlage der Empfehlung war der direkte Vergleich von anti-EGFR Antikörpern (Cetuximab und Panitumumab) mit dem anti-

VEGF Antikörper Bevacizumab in mehreren randomisierten Studien (FIRE-3, PEAK, CALGB/SWOG 80405) (11). Die FIRE-3-Studie (Phase III) verglich erstmals die Therapie von FOLFIRI plus Cetuximab mit FOLFIRI plus Bevacizumab. Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil im Cetuximab-Arm von 8,1 Monaten (HR 0,70, $p=0,0059$) (112). In der CALGB/SWOG-80405-Studie (Phase III) wurde die Ansprechrate jeglicher Chemotherapieoptionen (FOLFOX oder FOLFIRI) in der Kombination mit Cetuximab oder Bevacizumab verglichen. Hier zeigte sich eine signifikant höhere objektive Ansprechrate im Cetuximab-Arm (69 % vs. 54 %, $p<0,01$). Das mediane Gesamtüberleben zeigte keinen Unterschied auf (11, 113). Auch die Studie von Möhler et al. konnte die Überlegenheit der anti-EGFR Antikörper bei KRAS Wildtyp Patienten weiter unterstützen. In der primären Therapie profitierten Patienten deutlich von einer zusätzlichen Gabe eines EGFR-Inhibitors im Vergleich zu einer VEGF-Inhibition (mOS 46,8 Monate vs. 20,4 Monate $p=0,0056$) (5).

Eine BRAF-Mutation wird in etwa 8-12 % aller kolorektalen Karzinome festgestellt. Sie betrifft häufig ältere Frauen und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Darum sollten solche Patienten möglichst eine Triplette-Chemotherapie erhalten oder in klinische Studien eingeschlossen werden (6, 11).

In den nachfolgenden Therapielinien wird die Auswahl der Substanzen nach Effektivität und Toxizität getroffen. Neben den bekannten Substanzen wie Bevacizumab oder Cetuximab etablieren sich zunehmend weitere zielgerichtete Medikamente wie Afibercept, Regorafenib oder bestimmte Checkpoint-Inhibitoren wie Pemprolizumab (PD-1 Inhibitor) (11, 104, 114, 115). Hierfür ist u.a. die Bestimmung des MSI-Status von großer Bedeutung (12). In der KEYNOTE-177 Studie wurde 307 MSI-H Patienten entweder der Checkpoint-Inhibitor Pemprolizumab oder die Kombinationstherapie bestehend aus der Chemotherapie plus Bevacizumab oder Cetuximab verabreicht. Das Risiko eines Tumorprogresses wurde mit Hilfe der Immuntherapie verglichen zu der Kombinationstherapie um ca. 40 % reduziert. Zudem hielt die Remissionphase unter Pemprolizumab länger an und es zeigte sich insgesamt eine bessere Verträglichkeit gegenüber der klassischen Chemotherapie mit einem monoklonalen Antikörper (104). Auch in der CheckMate142 Studie profitierten die Patienten mit einer hohen Mikrosatelliteninstabilität, die in der Regel schlecht auf die Chemotherapie ansprechen, von einer Immuntherapie (Nivolumab und Ipilimumab). Die kombinierte Immuntherapie zeigte nach 12 Wochen eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 84 % (95 %-KI: 70,5-93,5). Nach einem Jahr betrug die Rate des

progressionsfreien Überlebens (PFS) 77 % (95 %-KI: 62,0-87,2) (105, 106). Zukünftig wird sich gerade in dieser genetischen Subgruppe die Immuntherapie zunehmend als Standardtherapie etablieren (116).

Bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand, bei denen keine Therapie durchgeführt werden kann, sollte eine symptombezogene Best Supportive Care (BSC) empfohlen werden. Sind die Betroffenen jedoch bedingt geeignet für eine Chemotherapie, so kann z.B. eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin ggf. in Kombination mit Bevacizumab diskutiert werden (12).

Letztlich sind gerade in der palliativen Situation neben der Tumorremission, auch die zu erwartenden Nebenwirkungen und die daraus resultierende mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von großer Bedeutung. Sie sollten in der Therapieentscheidung stets berücksichtigt werden (12).

2.7.2.2 Konversionstherapie potenziell resektabler Metastasen

Fortgeschrittene chirurgische Techniken und effiziente Chemotherapiekombinationen ermöglichen zunehmend kurative Leberresektionen, selbst bei ausgedehnten Befunden. Mit Hilfe einer sog. Konversionstherapie kann durch eine vorhergehende Chemotherapie in bis zu 40 % der Fälle eine Metastasenreduktion (Downsizing) und damit eine sekundäre Resektabilität erzielt werden (6). Eine interdisziplinäre Tumorkonferenz sollt dies mittels regelhafter Folgeuntersuchungen evaluieren. Als systemische Chemotherapie eignet sich eine Doublette- oder Triplette-Therapie ggf. in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper (11). Laut Shui et al. erhöht FOLFOXIRI plus Bevacizumab, im Vergleich zu FOLFOX/FOLFIRI mit Bevacizumab, die R0-Resektionsrate und das mediane Gesamtüberleben, ist jedoch auch mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden (117). Nach erfolgter Systemtherapie wird die operative Resektion innerhalb der ersten 4 Wochen empfohlen (6). Speziell entwickelte Risiko-Scores, wie z.B. der Fong-Score oder der m-CS (modified clinical risk score) können bei der Entscheidung einer chirurgischen Resektabilität der Metastasen nützlich sein (118, 119). Sie beurteilen u.a. anhand des Durchmessers und der Anzahl der Lebermetastasen die postoperative Prognose der Patienten. Bei einem Score von 0 bis 2 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beispielsweise 60 % (119, 120). Dennoch stellte die hohe Rezidivrate von 50-75 % nach erfolgter Resektion der Lebermetastasen auch zukünftige eine große Herausforderung dar (121).

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde mit Hilfe der ICD-10 Codierung und des krankenhausesinternen SAP-Systems ermittelt. Über eine Suchfunktion wurden die elektronischen Akten aller Patienten gefiltert, welche in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig waren und den Diagnose Code C18.- aufwiesen. Dieser steht allgemein für die bösartigen Neubildungen des Kolons. Danach erfolgte eine weitere Selektion anhand des Datums der Erstdiagnose. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, welche zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2015 erstmalig an einem Kolonkarzinom erkrankten. Zur Vervollständigung des Datensatzes und zum besseren Überblick der Krankengeschichte mussten teils zusätzlich chirurgische Daten herangezogen werden. Dies fand in Zusammenarbeit mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz statt. Hinsichtlich der Frage nach dem Gesamtüberleben erfolgten am Ende des Beobachtungszeitraums Kontaktaufnahmen mit den betreuenden Allgemeinmedizинern oder Onkologen.

Letztlich konnten insgesamt 198 Patienten als definitive Studienpopulation festgelegt werden. Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Der Stichtag für den Beobachtungszeitraum war der 15.01.2020, wobei der Schwerpunkt auf dem Gesamtüberleben lag. Zu Beginn der Datenerhebung wurden bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv festgelegt.

Als Einschlusskriterien galten:

- Männer oder Frauen mit histopathologisch gesichertem Adenokarzinom im Kolon
- Patientenalter ab 18 Jahren
- Datum der Erstdiagnose im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 und an der Universitätsmedizin Mainz registriert
- cTany/cN-any/cM-any und UICC Stadium I bis IV

Als Ausschlusskriterien galten:

- Frühkarzinome (Carcinoma in situ)
- Tumorrezidive
- Neuroendokrine Karzinome des Kolons

3.2 Datendokumentation

Zum Beginn der Studie wurde eine Windows-Excel-Tabelle (Microsoft Office 365 ProPlus) erstellt, in der alle anonymisierten Patientendaten in unterschiedlichen Kategorien erfasst wurden.

Diese Kategorien setzten sich wie folgt zusammen:

- Patientendaten:
 - Stammdaten: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Todesdatum oder Datum des letzten Patientenkontaktes
 - Risikofaktoren: Körpergewicht und Body-Mass-Index, Nikotinkonsum, Familienanamnese, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Adenome
- Tumordaten:
 - Tumorlokalisierung des Primarius im Kolon und Vorhandensein einer Stenose
 - Präoperative Diagnostik: DRU, Sonographie, Koloskopie, CT und die Tumormarker CEA- und CA 19-9-Wert
 - Postoperatives Staging: pTNM, Grading und Residualtumorklassifikation
- Therapie:
 - Operation: Datum und Operationsverfahren
 - Adjuvante Therapie: Chemotherapeutika, Zeitraum, Krankheitskontrollrate
 - Palliative Therapie und Metastasenmanagement: Metastasenlokalisierung, Metastasenresektion, Chemotherapeutika und Einsatz von mAK, Zeitraum, Krankheitskontrollrate
- Molekularpathologie
 - KRAS- und BRAF-Status, Mikrosatelliteninstabilität
- Verlauf:
 - Überlebenszeitraum, Todesdatum/letzter Patientenkontakt

Eine teils unvollständige Dokumentation ließ sich aufgrund der retrospektiven Analyse leider nicht vermeiden, sodass nicht in jeder Rubrik 198 Daten verglichen werden konnten. Dies zeigt sich im Kapitel der Ergebnisse.

3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung und Analyse des erhobenen Datensatzes erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS in der Version 23. Hierzu wurde die Daten aus der erstellte Excel-Tabelle in das SPSS Programm importiert und dann in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg Universität Mainz ausgewertet.

Zunächst wurden die Variablen mittels deskriptiver Statistik analysiert und in Form von Tabellen, Textabschnitten oder Grafiken übersichtlich dargestellt. Die kategorialen Parameter wurden in Kreuztabellen aufgetragen und mittels exaktem Fisher-Test auf Gruppenunterschiede überprüft. Bei stetigen Variablen erfolgte entweder die Berechnung des Mittelwerts mit Angabe der dazugehörigen Standardabweichung oder der Medianwert inklusive dessen Minima und Maxima wurde angegeben. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden stetige Variablen ohne Normalverteilung auf statistische Signifikanzen überprüft.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde mit Hilfe Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und die dazugehörigen Überlebensraten durch Log-Rank-Tests verglichen. Der primäre Endpunkt in der Studie war das Todesereignis innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Patienten, die diesen Endpunkt in dem Zeitraum bis zum 15. Januar 2020 nicht erreicht haben, wurden als zensierte Fälle in den Berechnungen berücksichtigt. Es lag eine nicht-informative Zensierung vor, da die Zensierungsgründe in keinem Zusammenhang mit der Überlebenszeit standen.

Letztlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, bei der mittels eines Cox-Regressionsmodells möglicher Einfluss- oder Störfaktoren bezogen auf das Gesamtüberleben ermittelt werden sollten.

Die Analysen dieser Dissertationsschrift basieren auf explorativen Untersuchungen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt ($p < 0,05$), sodass die Nullhypothese bei einem p-Wert von unter 0,05 verworfen wurde.

Die Hauptfragestellung der Arbeit lautet:

Unterscheidet sich das mediane Gesamtüberleben von Kolonkarzinompatienten im UICC Tumorstadium IV und nachgewiesenem KRAS Wildtyp, zwischen einer Erstlinienchemotherapie mit anti-EGFR Antikörpern und einer Chemotherapie mit anti-VEGF Antikörpern?

4. Ergebnisse

4.1 Univariate Analyse des Gesamtkollektives

4.1.1 Patientendaten

Patientencharakteristika		Anzahl (n)	Prozent (%)
Kolonkarzinompatienten ED 2013 - 2015		198	100
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	Mittelwert	66,1	
	Standardabweichung	13,3	
	Median	68	
	Minimum	23	
	Maximum	92	
	≥ 55	161	81,3
	< 55	37	18,7
Geschlecht	weiblich	82	41,4
	männlich	116	58,6
Erstdiagnose	im Jahr 2013	69	34,8
	im Jahr 2014	72	36,4
	im Jahr 2015	57	28,8
Todesereignis (bis 15.01.2020)	ja	85	42,9
	nein/ungewiss (letzter Kontakt)	113	57,1
Gesamtüberleben (in Monaten)	Median	49	
	Minimum	0	
	Maximum	81	
Beobachtungszeitraum (in Monaten)	Median	25,5	
	Mittelwert	28,2	

Tabelle 4: Allgemeine klinische Patientendaten der Studienpopulation (n= 198).

4.1.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Insgesamt wurden 198 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese erhielten in dem Zeitraum vom 14. Januar 2013 bis 29. Dezember 2015 die Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms und waren in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig. Der mediane Beobachtungszeitraum des Kollektivs nach Erstdiagnosestellung lag bei $25,5 \pm 22,7$ Monaten ($\sim 2,1$ Jahren).

In der Studienpopulation waren 82 (41,4 %) Personen weiblich und 116 (58,6 %) männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $66,1 \pm 13,3$ Jahren. Dabei waren die Frauen im Mittel ($64,9 \pm 14,2$ Jahren) etwas jünger als die Männer ($67,0 \pm 12,5$ Jahren). Der jüngste Betroffene erkrankte im Alter von 23 Jahren, der älteste war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 92 Jahre alt. Mehr als 80 % der Studienpopulation (81,3 %, $n= 161$) hatten bereits zu Erkrankungsbeginn das 55. Lebensjahr erreicht. Ein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und dem Geschlecht zeigte sich nicht ($p= 0,253$).

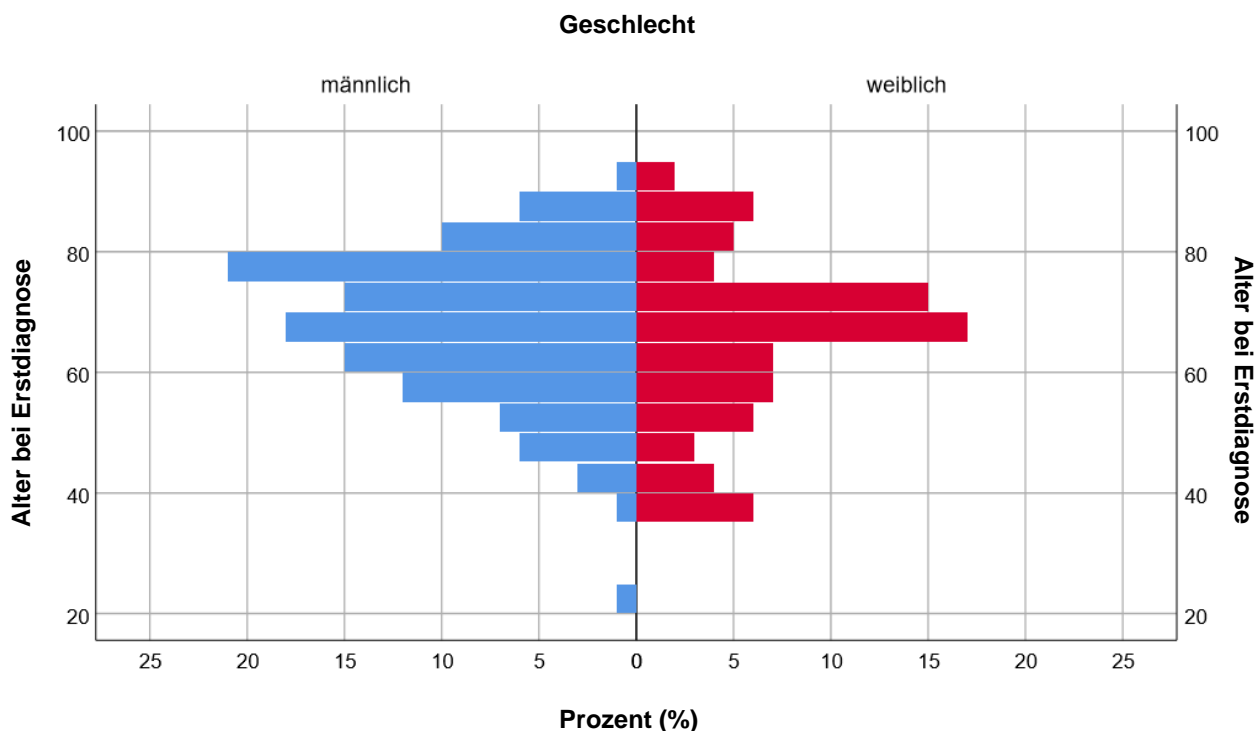


Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs aufgeteilt in weibliche und männliche Patienten mit einem Intervall in 5-Jahres Abständen.

4.1.1.2 Risikofaktoren

In der Studienpopulation konnten mehrere bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms aufgezeigt werden.

Im Durchschnitt lag der Body-Mass-Index (BMI) des Gesamtkollektivs bei $26,72 \pm 5,88 \text{ kg/m}^2$. Mehr als die Hälfte (54,0 %, n= 107) der Patienten war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einem BMI von $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ per Definition übergewichtig. 38 (35,5 %) davon litten sogar mit einem BMI von $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ unter Adipositas in unterschiedlichen Schweregraden. Bei 16 (8,0 %) weiteren Personen erfolgten keine näheren Angaben zum Körpergewicht. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem BMI, da Männer eher zu einem erhöhten Body-Mass-Index neigten ($p= 0,009$).

		Gesamt	Frauen	Männer
Übergewicht (BMI $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$)		107 (54,0 %)	37(18,7 %)	70 (35,4 %)
	Präadipositas (25 - 29,9 kg/m^2)	69 (34,8 %)	24 (12,1 %)	45 (22,7 %)
	Adipositas Grad I (30 - 34,9 kg/m^2)	24 (12,1 %)	5 (2,5 %)	19 (9,6 %)
	Adipositas Grad II (35 - 39,9 kg/m^2)	7 (3,5 %)	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)
	Adipositas Grad III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)	7 (3,5 %)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)

Tabelle 5: Überblick des Kollektivs in Bezug auf den Risikofaktors Übergewicht.

45 (22,7 %) Patienten gaben einen Nikotinabusus an. Angaben über die Dauer und Intensität des Konsums wurden nicht getroffen („pack years“). Eine positive Familienanamnese bestätigten 23 (11,6 %) Personen des Studienkollektivs. Lediglich 1,5 % (n= 3) der Betroffenen litten zugleich unter einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Zudem waren bei 58,1 % (n= 115) der Patienten kolorektale Adenome identifiziert worden. Davon ergaben die meisten histologisch einen tubulo-villösen (n= 55, 47,8 %) oder tubulären Typus (n= 40, 34,8 %). Vereinzelt wurden jedoch auch hyperplastische (n= 8, 4,1 %), gemischte (n= 11, 5,5 %) und sessil-serratierte Adenome (n= 1, 0,5 %) nachgewiesen.

4.1.2 Tumordaten

4.1.2.1 Tumorlokalisation

Bei 98,0 % (n= 194) der 198 Patienten wurde zeitgleich zur Diagnose die Lokalisation des Tumors erfasst. So befanden sich die meisten Karzinome im Colon sigmoideum (38,3 %, n= 77). Am zweithäufigsten konnten sie im Bereich des Colon ascendens (18,6 %, n= 37) nachgewiesen werden. Kolonkarzinom im Bereich der Flexura coli dextra 1,5 % (n= 3) oder des Appendix vermiformis 0,5 % (n= 1) waren dagegen selten. Insgesamt verteilten sich in dieser Studie 48,0 % (n= 95) der Tumore rechtsseitig und 50,0 % (n= 99) linksseitig und somit etwa seitengleich im Kolon. Die folgende Abbildung (Abb. 6) stellt die Häufigkeiten der jeweiligen Tumorlokalisation graphisch dar:

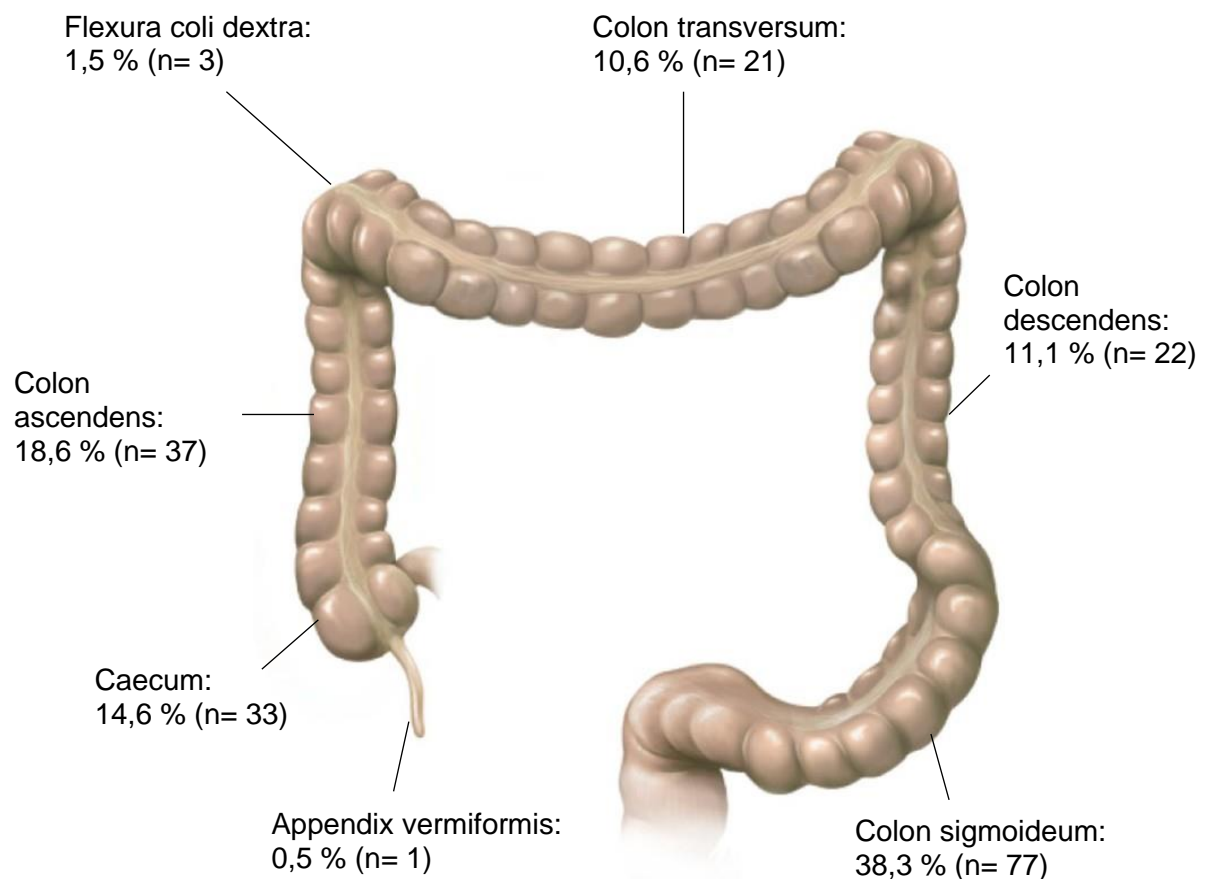


Abbildung 4: Lokalisation der einzelnen Karzinome des Gesamtkollektivs (n= 198) im Kolon (1).

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine leitliniengerechte Ausbreitungsdiagnostik im Sinne einer digital-rektalen Untersuchung und einer Abdomensonographie (n= 198, 100 %) durchgeführt. 57,6 % (n= 114) der Patienten erhielten zudem eine komplette Koloskopie mit Biopsien. Bei den restlichen 42,4 % (n= 84) des Kollektivs wurde aufgrund eines stenosierenden Karzinoms stattdessen ein CT als alternatives radiologisches Verfahren durchgeführt.

Bei allen Patienten wurden im Vorfeld die Tumormarker, wie der CEA- und der CA 19-9 Wert bestimmt. Im Fall von 61,7 % Patienten (n= 122) war mindestens einer dieser Werte vor Therapiebeginn erhöht.

Meist (37,9 %) waren beide Tumormarker laborchemisch auffällig. Der CEA-Wert war jedoch verglichen zu dem CA 19-9 Wert häufiger auch alleinig erhöht (18,2 % vs. 5,6 %).

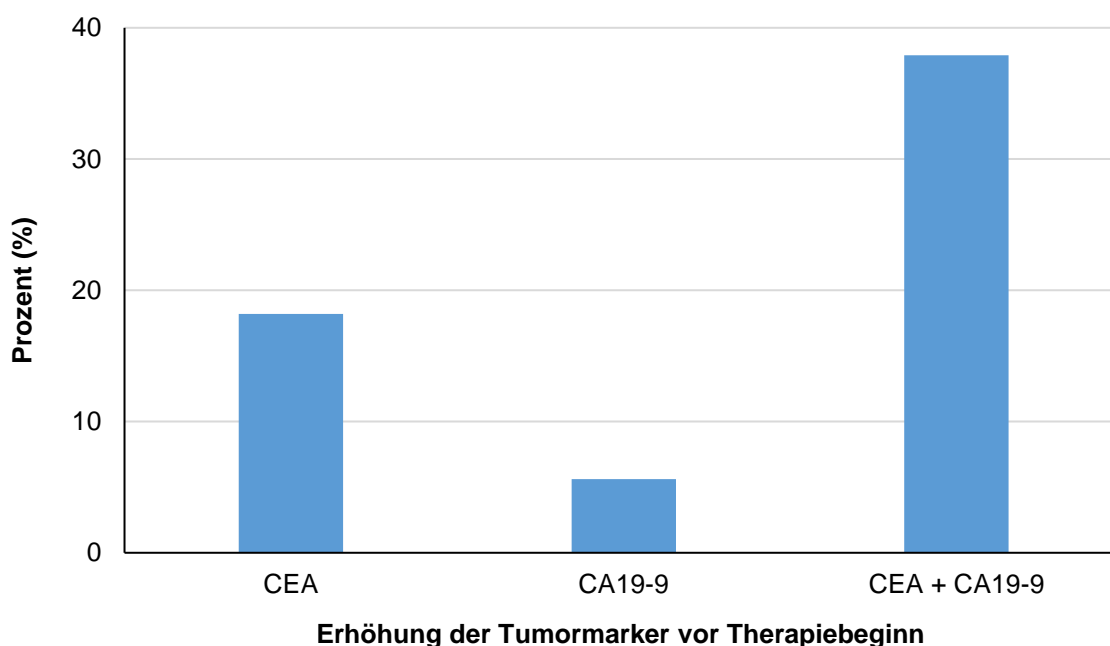


Abbildung 5: Tumormarkererhöhung vor Therapiebeginn.

Die folgende Analyse präsentiert (Tab. 6), ob eine präoperative Erhöhung der Tumormarker auf einen stärker ausgedehnten Primärtumor Hinweise geben kann. Es konnte gezeigt werden, dass ein präoperativ erhöhter Wert des Tumormarkers mit einem vergrößerten Primarius einhergeht (p= 0,025).

			T-Stadium		Gesamt
			T1/2	T3/4	
präoperative Tumormarker (CEA- und/oder CA 19-9- Wert)	nicht erhöht	Anzahl	21	43	64
		%	32,8 %	67,2 %	100 %
	erhöht	Anzahl	19	90	109
		%	17,4 %	82,6 %	100 %
Gesamt		Anzahl	40	133	173
		%	23,1 %	76,9 %	100 %

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und präoperativ erhöhten Tumormarkern ($p= 0,025$).

Dahingegen konnten für einen positiven Lymphknotenstatus (N1/N2/N3) oder das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) kein Zusammenhang bezogen auf die präoperative Tumormarkererhöhung ermittelt werden ($p> 0,05$).

4.1.2.2 Postoperatives Staging

Um das Kolonkarzinom weiter einteilen zu können, ist eine postoperative pathohistologische Diagnostik durchzuführen. Neben dem TNM-Stadium sollte auch das Grading und der R-Status des Tumors bestimmt werden.

Die folgende Tabelle (Tab. 7) listet die histopathologischen Tumorstadien des Studienkollektivs auf und teilt sie ein. Insgesamt wurde bei 163 Patienten (82,3 %) eine Resektion des Primarius durchgeführt, wobei in 52,0 % ($n= 103$) der Fälle eine R0-Resektion erreicht werden konnte. Bei 25 (12,6 %) Patienten wurde zwar ein operativer Eingriff durchgeführt, allerdings erfolgten in den Patientenakten keine Angaben bezüglich des genauen R-Status.

Aufgrund einer bereits fortgeschrittenen Metastasierung war eine Operation des Kolonkarzinoms bei 12,1 % ($n= 24$) der Betroffenen nicht möglich oder das operative Risiko war wegen Multimorbidität zu hoch (2,5 %, $n= 5$). Wegen einer lückenhaften Dokumentation fanden sich bei weiteren 6 (3,0 %) Patienten keine Hinweise bezüglich einer operativen Resektion des bekannten Karzinoms.

		Anzahl (n)	Prozent (%)
T-Stadium	T1	19	9,6
	T2	21	10,6
	T3	92	46,5
	T4	41	20,7
	T1/T2	40	20,2
	T3/T4	133	67,2
	fehlende Angabe	25	12,6
N-Stadium	N0	71	35,9
	N1	49	24,7
	N2	42	21,2
	N3	1	0,5
	N1/N2/N3	92	46,5
	fehlende Angabe	35	17,7
M-Stadium	M0	92	46,5
	M1	101	51,0
	fehlende Angabe	5	2,5
R-Stadium	R0	103	52,0
	R1	4	2,0
	R2	31	15,7
	fehlende Angabe	25	12,6
Grading	G1	5	2,5
	G2	118	59,6
	G3	40	20,2
	fehlende Angabe	35	17,7

Tabelle 7: Histopathologisches Tumorstadium der Studienpopulation.

Insgesamt lag bei 67,2 % (n= 133) der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine fortgeschrittene TumorgroÙe (T3 oder T4) vor. 46,5 % (n= 92) der Betroffenen zeigten eine Lymphknotenbeteiligung (N1/N2/N3). Bei mehr als der Halfte (51,0 %, n= 101) der Kolonkarzinompatienten waren zu Beginn der Karzinomdiagnose bereits synchrone Fernmetastasen vorhanden (M1). Die Mehrheit des Studienkollektivs (59,6 %, n= 118) wies zudem histologisch maÙig differenzierte (G2) Adenokarzinome auf.

Folgend wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors (T-Stadium) und einer Fernmetastasierung zum Erstdiagnosezeitpunkt (M-Stadium) bestand. Es konnte gezeigt werden, dass vermehrt größere Tumore (T3/T4) zu einer Tumorstreuung in fernliegende Organe neigten (M1) ($p= 0,001$).

			T-Stadium		Gesamt
			T1/2	T3/4	
M-Stadium	M0	Anzahl	31	61	92
		%	33,7 %	66,3 %	100 %
	M1	Anzahl	9	72	81
		%	11,1 %	88,9 %	100 %
Gesamt	Anzahl		40	133	173
	%		23,1 %	76,9 %	100 %

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem M-Stadium ($p= 0,001$).

Des Weiteren erfolgte die Zusammenhangsanalyse zwischen dem pathologischen N-Stadium und dem M-Stadium der Kolonkarzinompatienten. Es zeigte sich, dass nicht nur ein stärker in das Gewebe infiltrierender Tumor (T3/T4), sondern auch ein positiver Lymphknotenstatus (N1/N2/N3) häufiger mit einer synchronen Fernmetastasierung einherging ($p < 0,001$).

			N-Stadium		Gesamt
			N0	N1/2/3	
M-Stadium	M0	Anzahl	54	35	89
		%	60,7 %	39,3 %	100 %
	M1	Anzahl	17	57	74
		%	23 %	77 %	100 %
Gesamt	Anzahl		71	92	163
	%		43,6 %	56,4 %	100 %

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem N-Stadium und dem M-Stadium ($p < 0,001$).

Zuletzt wurde untersucht, ob die Tumorgöße auch mit einem positiven Lymphknotenstatus assoziiert war.

Hierbei konnte der Zusammenhang aufgezeigt werden, dass ein großes Kolonkarzinom häufiger eine Lymphknotenbeteiligung besaß ($p < 0,001$).

			T-Stadium		Gesamt
			T1/2	T3/4	
N-Stadium	N0	Anzahl	25	46	71
		%	35,2 %	64,8 %	100 %
	N1/2/3	Anzahl	7	85	92
		%	7,6 %	92,4 %	100 %
Gesamt	Anzahl		32	131	163
	%		19,6 %	80,4 %	100 %

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem N-Stadium ($p < 0,001$).

Resultierend aus der TNM Klassifikation und der leitliniengerecht durchgeführten Ausbreitungsdiagnostik konnte von 193 (97,5 %) Kolonkarzinompatienten das UICC Tumorstadium ermittelt werden. 54 (27,3 %) Betroffene waren zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose in den UICC Tumorstadien I oder II. Weitere 38 (19,2 %) Personen gehörten dem UICC Stadium III an. 51,0 % ($n = 101$) des Studienkollektivs hatten bereits Fernmetastasen, womit sie dem UICC Tumorstadium IV zugeordnet wurden.

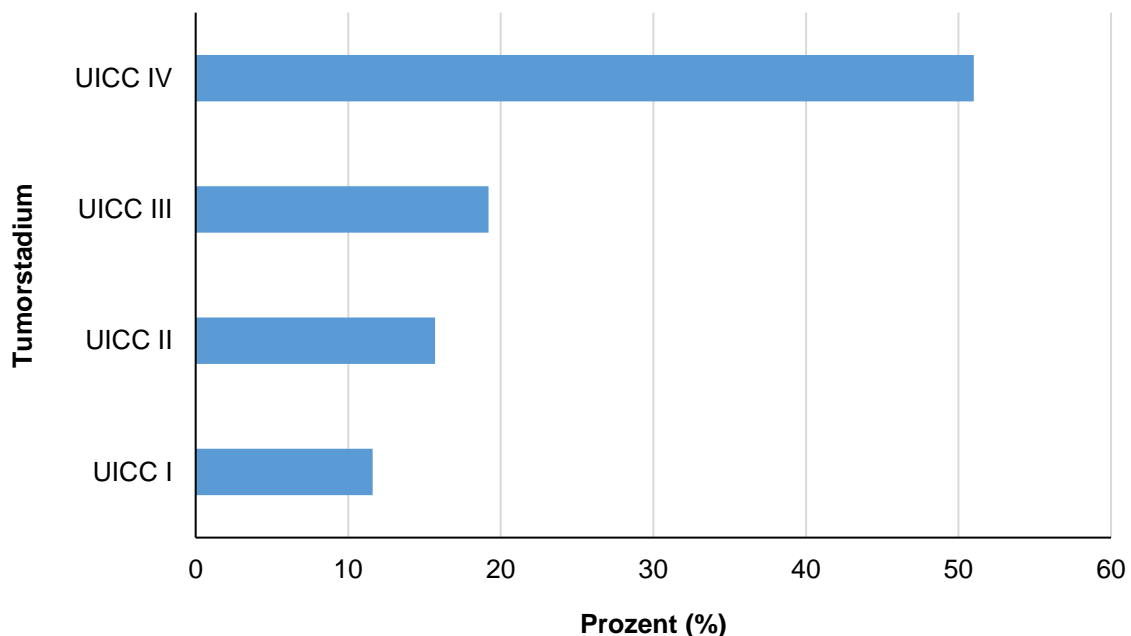


Abbildung 6: UICC Tumorstadien des Studienkollektivs.

4.1.3 Therapiedaten

Für das Kolonkarzinom stehen zahlreiche Behandlungswege und Möglichkeiten der medikamentösen- und chirurgischen Therapie zur Verfügung (siehe Kapitel „2.7 Therapie“). Der optimale Therapieweg richtet sich unter anderem nach dem zuvor bestimmten UICC-Tumorstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten. Aus diesem Grund wird folgend die Studienpopulation in ihren jeweiligen Tumorstadien näher betrachtet. Der Schwerpunkt liegt auf der Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms und somit des UICC Stadiums IV.

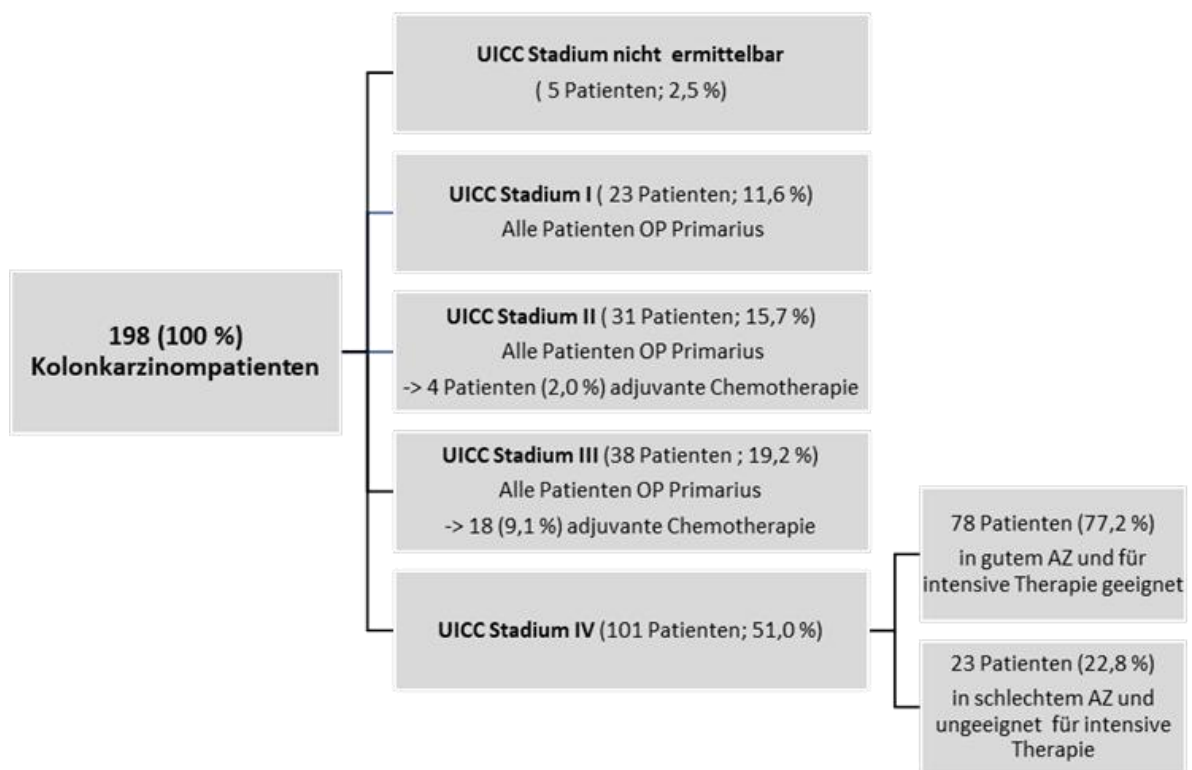


Abbildung 7: Übersicht zu der Verteilung der Studienpopulation und der Therapiewege anhand entsprechender UICC Stadien.

4.1.3.1 UICC Tumorstadium I

Die 23 (11,6 %) Patienten des UICC Stadiums I erhielten alle primär leitliniengerecht eine „en bloc“ Resektion des Kolonkarzinoms. Bei sämtlichen durchgeführten Operationen konnte eine R0-Situation erzielt und somit der Tumor komplett mikro- und makroskopische entfernt werden. Eine adjuvante Chemotherapie wurde, wie in den S3-Leitlinien empfohlen, in diesem Tumorstadium nicht durchgeführt.

4.1.3.2 UICC Tumorstadium II

Bei den 31 (15,7 %) Kolonkarzinompatienten, die zum Erstdiagnosezeitpunkt in dem UICC Tumorstadium II waren, erfolgte ebenso wie in dem Tumorstadium I eine radikale operative Entfernung des Primarius. In 29 (93,5 %) Fällen dieser Subgruppe wurde die angestrebte R0-Situation erreicht. Lediglich bei 2 (6,5 %) Patienten musste aufgrund eines postoperativen Resttumors (R1/R2) eine Nachresektion durchgeführt werden. Wie im Kapitel „2.7.2 Medikamentöse Therapieverfahren“ erläutert, sollten für eine adjuvante Chemotherapie in diesem Tumorstadium alle Vor- und Nachteile abgewogen werden. Bedingt durch vorhandene Risikofaktoren (Tumorperforation, T4-Stadium Primarius) wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bei 4 Personen (12,9 %) eine adjuvante Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin zeitnah nach der OP eingeleitet.

4.1.3.3 UICC Tumorstadium III

Auch die 38 (19,2 %) Patienten im Tumorstadium III erhielten entsprechend der Leitlinien eine komplette Resektion des Kolonkarzinoms. Durch die gesamten Operationen wurde eine R0-Situation erreicht. Bei 18 Betroffenen (47,4 %) dieser Subgruppe wurde eine adjuvante Chemotherapie eingeleitet. Davon erhielten jeweils 1/3 (n= 6, 33,3 %) der Personen eine alleinige Therapie mit 5-FU oder Capecitabin und 2/3 (n= 12, 66,6 %) das FOLFOX4 Schema bestehend aus 5-FU, Oxaliplatin und Folsäure.

Gründe für eine Nichtdurchführung, der laut den Leitlinien empfohlenen postoperativen Therapie, waren die Ablehnung jeglicher Chemotherapiemaßnahmen seitens des Patienten (n= 10, 26,3 %), das Versterben vor Therapiebeginn (n= 1, 2,6 %) oder eine lückenhafte Dokumentation in der Patientenakte (n= 11, 28,9 %).

Die Krankheitskontrollrate (DCR) also das Auftreten eines kompletten Ansprechens (CR), eines partiellen Ansprechens (PR) oder einer stabilen Erkrankung (SD) durch Medikation, wurde mit der adjuvanten Erstlinienchemotherapie bei 16 der 18 (88,8 %) behandelten UICC Stadium III Patienten erreicht.

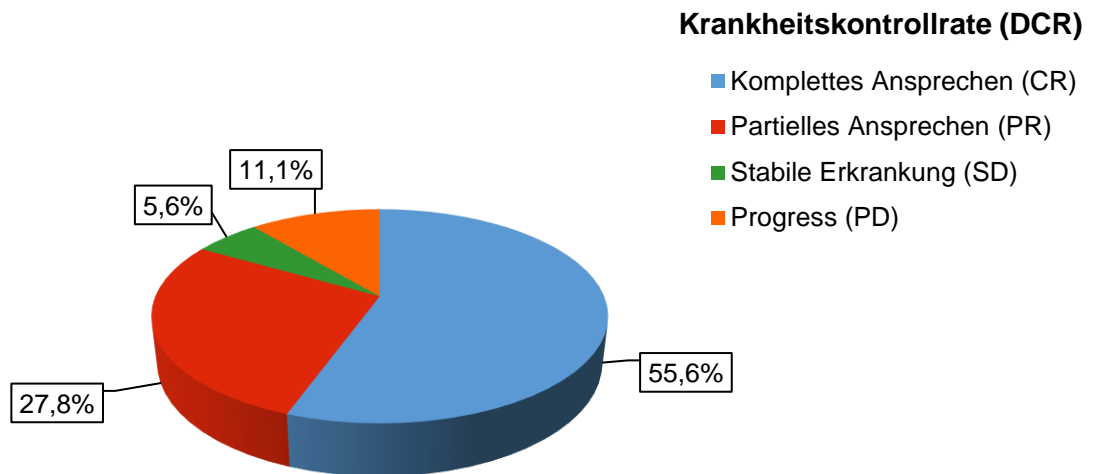


Abbildung 8: Krankheitskontrollrate (DCR) der adjuvanten Erstlinientherapie im UICC Tumorstadium III.

4.1.3.4 Operationsverfahren der UICC Tumorstadien I bis III

Die angewendeten Operationsverfahren für die radikale Tumorresektion wurden je nach Lokalisation und Ausdehnung des Primarius in Zusammenarbeit mit den Viszeralchirurgen ausgewählt (Abb. 11). Totale Kolektomien erfolgten in jedem Tumorstadium aufgrund der großen Invasivität selten (< 5 %). Dagegen stieg die Zahl der Sigmaresektionen mit dem UICC Tumorstadium an.

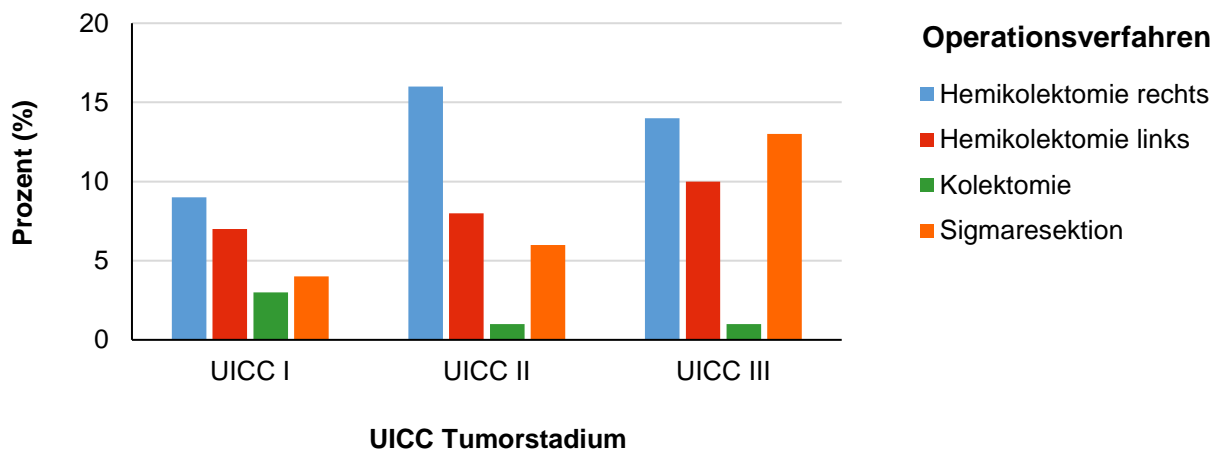


Abbildung 9: Angewendete Operationsverfahren der UICC Stadien I bis III.

4.1.3.5 UICC Tumorstadium IV

Insgesamt waren zum Erstdiagnosezeitpunkt mehr als die Hälfte (51,0 %, n= 101) der Kolonkarzinompatienten im UICC Stadium IV, das mit einem M1-Status und somit einer Fernmetastasierung in andere Organe einhergeht.

Das metastasierte Kolonkarzinom streute in dieser Studie am häufigsten allein in die Leber (n= 33, 32,7 %). Bei 23 (22,7 %) Patienten waren zusätzlich die Lunge (n= 6, 5,9 %), die Lymphknoten (n= 11, 10,9 %) oder das Peritoneum (n= 6, 5,9 %) betroffen. In 19,8 % (n= 20) der Fälle lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine sogenannte multiple Metastasierung vor, da mindestens 3 Organe maligne Läsionen aufwiesen. Selten traten Metastasen beispielsweise in den Knochen, im Gehirn, in den Ovarien oder in den Nieren auf. Diese Lokalisationen wurden in der Gruppe „Andere“ zusammengefasst. Bei 2 (2,0 %) Patienten erfolgten in den Patientenakten keine näheren Angaben bezüglich der Metastasenlokalisierung.

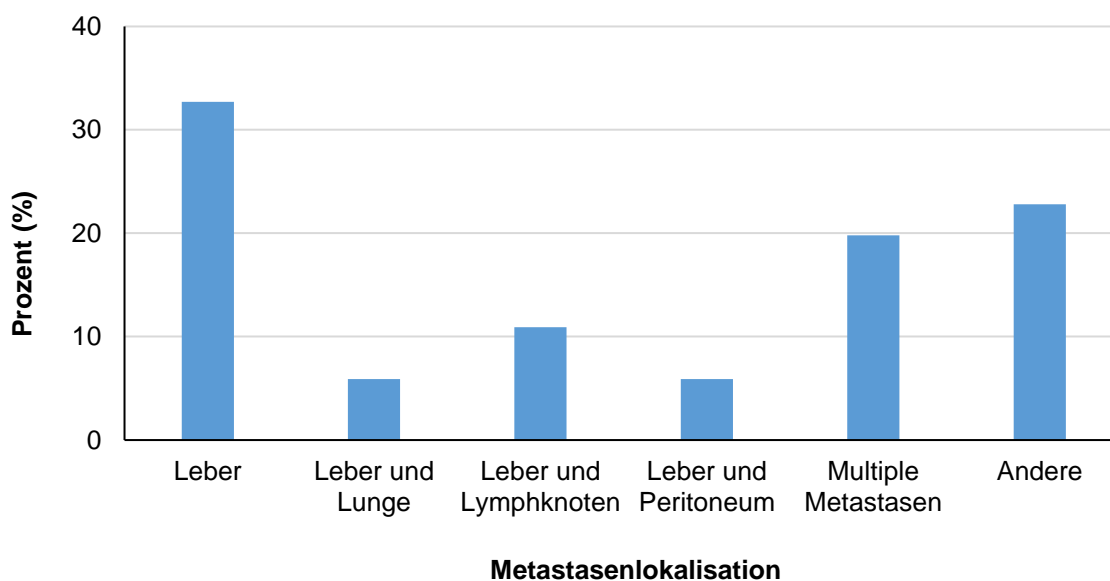


Abbildung 10: Betroffene Organe der Fernmetastasierung im UICC Tumorstadium IV.

Molekularbiologisch wurde vor Beginn der medikamentösen Therapie bei 81 (80,2 %) Patienten der KRAS-Status bestimmt. Hierbei konnte im Fall von 7 (6,9 %) Betroffenen eine Mutation im KRAS Gen gefunden werden. Die restlichen 74 (73,3 %) Personen der genetisch Untersuchten zeigten einen Wildtyp im besagten Gen auf. Der BRAF-Mutationsstatus wurde vereinzelt bei insgesamt 9 Kolonkarzinompatienten (8,9 %) getestet, wobei lediglich 1 (1,0 %) Patient eine Genmutation aufwies. Der Mikrosatellitenstatus wurde bei 30 (29,7 %) Patienten erfasst. Insgesamt war bei 8 (7,9 %) Personen eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) festzustellen.

Eine Erstlinien-Polychemotherapie wurde bei 71,3 % (n= 72) der Stadium IV Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeleitet. Davon wurde in 40,3 % der Fälle (n= 29) mindestens eine weitere anschließende Therapielinie durchgeführt.

Zusätzlich zur klassischen Chemotherapie erhielten 47 (65,3 %) der Patienten eine Therapie mit einem monoklonalen Antikörper (mAK). Nach genetischer Untersuchung zeigten davon 44 (61,1 %) Betroffene einen KRAS-Wildtyp und 3 (4,2 %) eine Mutation im KRAS-Gen. Es wurden sowohl anti-EGFR (Cetuximab oder Panitumumab) als auch anti-VEGF Substanzen (Bevacizumab) eingesetzt.

Die Kombination aus einer Oxaliplatin-haltigen Therapie (FOLFOX/CAPOX) und einem anti-EGFR Antikörper wurde bei 10 (13,8 %) Karzinompatienten eingeleitet. 13 (18,1 %) weitere Patienten erhielten stattdessen Bevacizumab als anti-VEGF Antikörper. Das FOLFIRI+anti-EGFR Schema, das auf einer Irinotecan-haltigen Therapie basiert, wurde in 13 (18,1 %) Fällen angewendet. 10 (13,8 %) Patienten erhielten anstelle eines anti-EGFR Antikörpers Bevacizumab als humanisierten monoklonalen Antikörper gegen die Tumorangiogenese. Bei einem Patienten (1,4 %) wurde aufgrund von Unverträglichkeiten trotz gutem Allgemeinzustandes eine Fluoropyrimidin Monotherapie mit Bevacizumab als Erstlinienstrategie eingeleitet.

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Erstlinientherapie	72	100
Chemotherapie (CTX)		
Oxaliplatin-haltig	38	52,7
Irinotecan-haltig	28	38,8
Fluoropyrimidin mono	6	8,3
Monoklonale Antikörper (mAK)		
Anti-EGFR	23	31,9
Anti-VEGF	24	33,3
Kein mAK	25	34,7
CTX+ mAK Kombinationen		
FOLFOX/ anti-EGFR	10	13,8
FOLFOX/ anti-VEGF	13	18,1
FOLFIRI/ anti-EGFR	13	18,1
FOLFIRI/ anti-VEGF	10	13,8
Fluoropyrimidin mono/ anti-VEGF	1	1,4

Tabelle 11: Erstlinientherapie UICC Stadium IV.

Die Krankheitskontrollrate (DCR) lag bei dem Kombinationsschema bestehend aus einer CTX+mAK (n= 47, 65,3 %) bei 80,4 % und war somit 5,4 % höher als die alleinige CTX-Erstlinientherapie (n= 25, 34,7 %) mit 75,0 %.

Für die Patienten mit einem KRAS-Wildtyp (wt), die eine Kombinationstherapie aus einer Chemotherapie und einem monoklonalen Antikörper erhalten haben (n= 44, 61,1 %), zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei der Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD) zwischen einer CTX+anti-EGFR (n= 23, DCR: 78,3 %) und einer CTX+anti-VEGF Kombination (n= 21, DCR: 81,0 %) (p= 1,0).

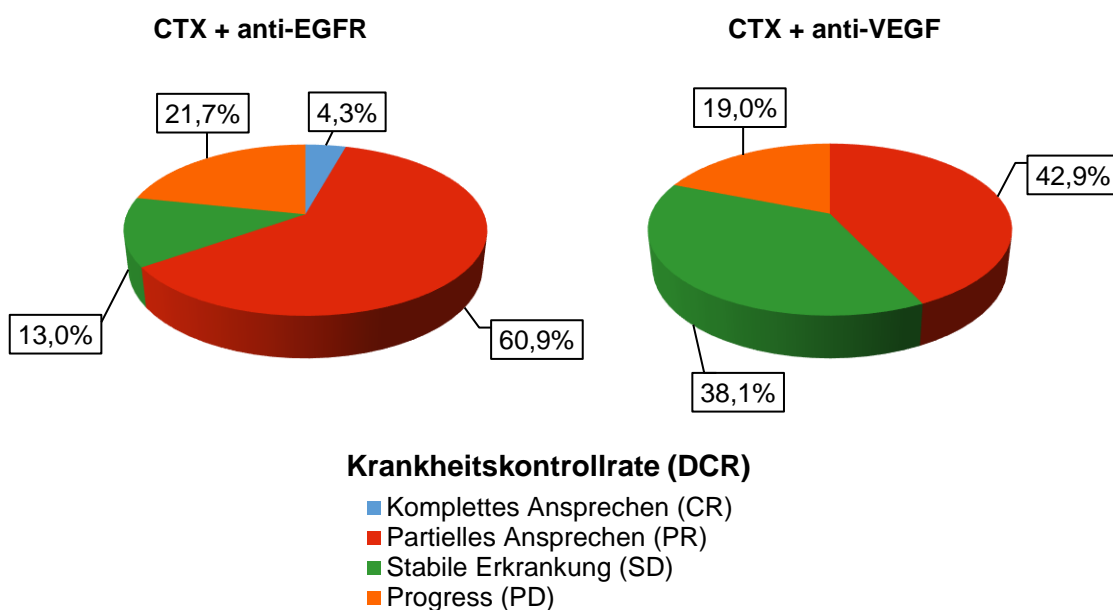


Abbildung 11: Krankheitskontrollrate in der Erstlinie der KRAS Wildtyp Patienten in Abhängigkeit des verwendeten Antikörpers.

Operativ konnte mit der Konversionstherapie in 30 (29,7 %) Fällen eine Metastasenreduktion (Downsizing) und damit eine sekundäre Resektabilität der Lebermetastasen erzielt werden. Eine Entfernung des Primärtumors wurde zusätzlich bei 71 (70,3 %) Kolonkarzinompatienten im UICC Stadium IV durch verschiedenste Operationsverfahren durchgeführt. Im Fall von 11 weiteren Personen (10,9 %) konnte aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes und vorhandener Multimorbidität nur das Therapiekonzept der „Best Supportive Care“ mit einer symptomatischen Behandlung der Tumorbeschwerden angewendet werden.

4.2 Prognose

Bei allen 198 (100 %) Patienten des Studienkollektivs wurde die Überlebenszeit (ÜLZ) ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose nachverfolgt („follow up“).

Stichtag des Beobachtungszeitraums war der 15.01.2020. Der Endpunkt „Tod“ wurde mit dem bekannten Todesdatum des jeweiligen Patienten festgelegt, welches mit Hilfe von Einträgen in der Patientenakte oder hausärztlicher Konsultation ausfindig gemacht wurde. Auf die genaue Todesursache wurde nicht eingegangen. Insgesamt verstarben 85 (42,9 %) Studienpatienten bis zum Stichtag. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) aller 198 Kolonkarzinompatienten betrug 49 Monate (~ 4,1 Jahre), während der mediane Beobachtungszeitraum bei etwa 25,5 Monaten (~ 2,1 Jahren) lag.

4.2.1 Prognose der Patienten- und Tumordaten

		Anzahl (n)	Prozent (%)	Mediane Überlebenszeit (95% KI) in Monaten	Log- Rank
Alter	< 65	78	39,4	63 (-)	p= 0,030
	≥ 65	120	60,6	47 (40,3 - 53,7)	
Geschlecht	männlich	116	58,6	39 (21,3 - 56,7)	p< 0,001
	weiblich	82	41,4	63 (-)	
Stenose bei ED	vorhanden	84	42,4	47 (33,4 - 60,6)	p= 0,038
	nicht vorhanden	114	57,6	51 (37,4 - 64,6)	
Tumorlokalisation	rechtsseitig	95	48,0	49 (44,2 - 53,8)	p= 0,763
	linksseitig	99	50,0	51 (38,1 - 63,9)	
T-Stadium	pT1,2	40	20,2	63 (-)	p= 0,211
	pT3,4	133	67,7	49 (44,2 - 53,8)	
N-Stadium	pN0	71	35,9	61 (46,8 - 75,2)	p= 0,108
	pN1,2,3	92	46,5	49 (43,3 - 54,7)	
M-Stadium	pM0	92	46,5	-	p< 0,001
	pM1	101	51,0	35 (22,8 - 47,2)	
Grading	G1	123	62,1	61 (46,3 - 75,7)	p= 0,036
	G2,3	40	20,2	47 (19,8 - 74,2)	

Tabelle 12: Prognosefaktoren hinsichtlich der Patienten- und Tumordaten.

Das mediane Gesamtüberleben war bei den älteren (≥ 65 Jahren) verglichen zu den jüngeren Kolonkarzinompatienten (< 65 Jahren) mit 47 zu 63 Monaten niedriger ($p= 0,030$).

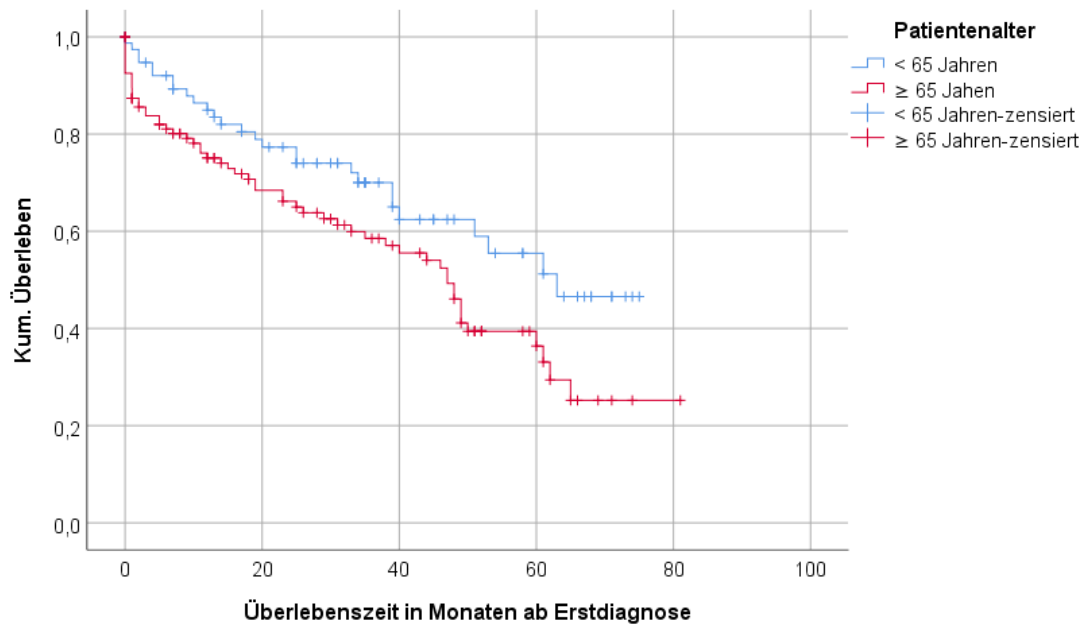


Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Patientenalters.

Zusätzlich zeigte sich im Vergleich der medianen Überlebenszeiten beider Geschlechter, dass Männer im Mittel 19 Monate kürzer lebten als Frauen (44 vs. 63 Monate, $p < 0,001$).

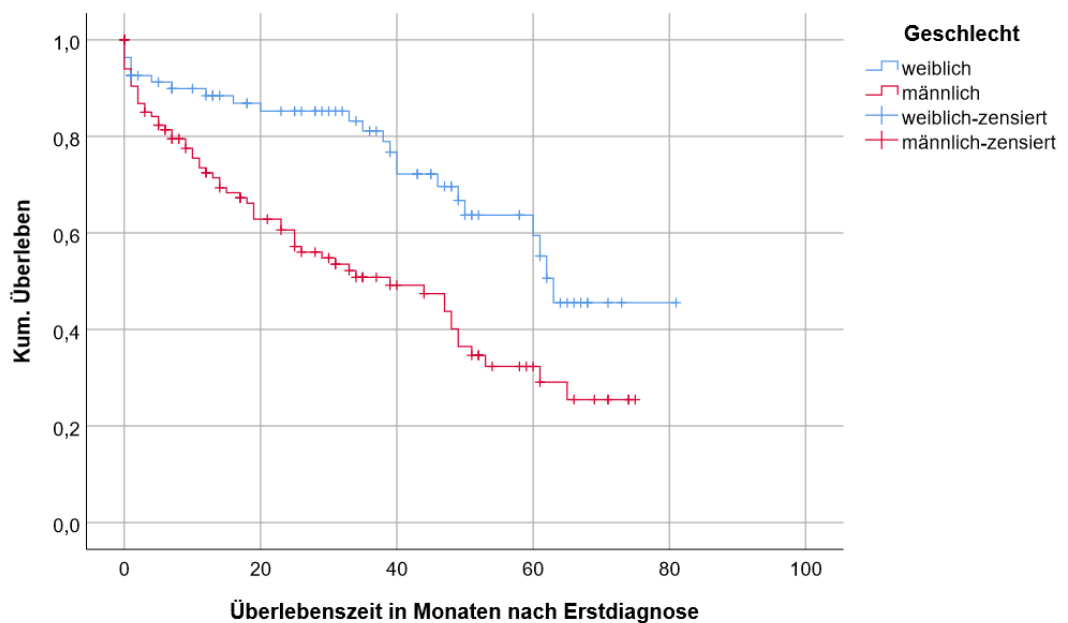


Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Geschlechts.

Von Relevanz war zudem, ob das Karzinom bereits zum Beginn eine Stenosierung innerhalb des Darms aufwies. Hierbei zeigte sich, dass eine durch den Primärtumor verursachte Stenose mit einer erniedrigten Überlebensrate assoziiert war ($p= 0,038$).

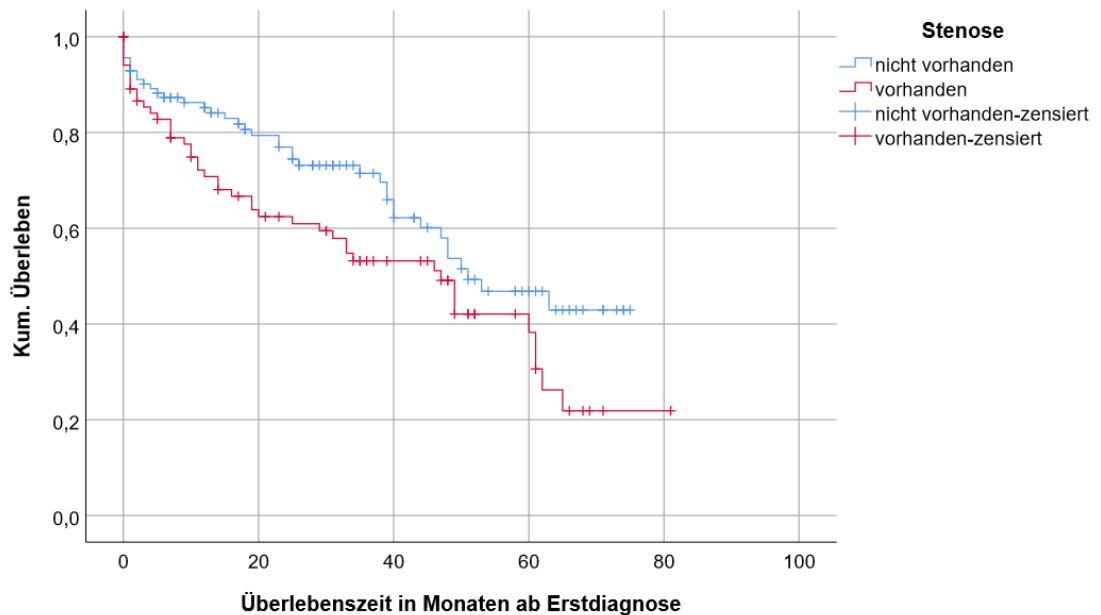


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit einer vorhandenen Stenosierung des Primarius.

Bezogen auf die Tumorlokalisierung des Primarius (rechtsseitig vs. linksseitig) waren in diesem Studienkollektiv keine prognostischen Unterschiede zu ermitteln (95 vs. 99 Monate, $p= 0,763$).

Bei Betrachtung der TNM-Klassifikation war zu erkennen, dass ein größerer Primarius (T3/T4) im Vergleich zu einem kleineren Tumor (T1/T2) eine reduzierte mediane Überlebenszeit aufzeigte (49 vs. 63 Monate). Allerdings ließ sich für diese Beobachtung kein statistischer Zusammenhang nachweisen ($p= 0,211$).

Auch ein histopathologisch positiver Lymphknotenstatus (N1/2/3) zeigte im Gegensatz zu der N0-Situation eine verminderten medianen Überlebenszeit (49 vs. 61 Monate). Jedoch ließ sich auch in diesem Fall kein statistischer Zusammenhang aufzeigen ($p= 0,108$).

Die statistisch nicht signifikanten graphischen Kaplan-Meier Kurven sind im Anhang (siehe Kapitel „8. Anhang“) zur Übersicht hinterlegt.

Ein synchrone Fernmetastasierung zum Diagnosezeitpunkt (M1-Status) ging dahingegen verglichen zu einer Fernmetastasenfreiheit (M0-Status) mit einem deutlich verkürzten medianen Gesamtüberleben einher (46 Monate vs. 51 Monate, $p < 0,001$).

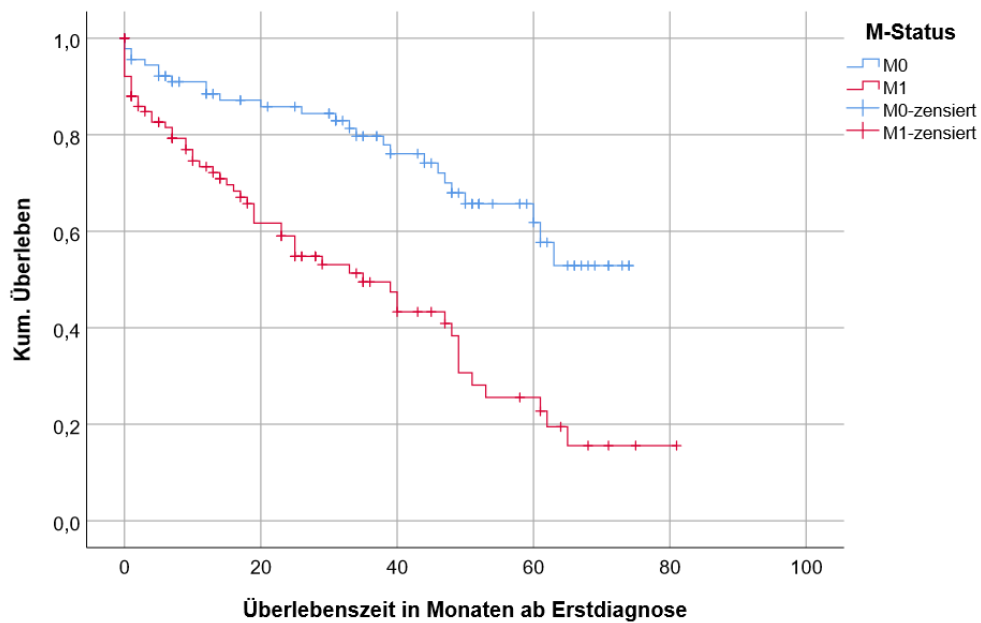


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des M-Status.

Letztlich konnte auch das Tumorgrading als Prognosefaktor für die mediane Überlebenszeit identifiziert werden. So hatte ein erhöhtes Grading (G2/G3) und somit eine histologisch schlechte Tumordifferenzierung negative Auswirkungen auf das Überleben der Karzinompatienten (G1 vs. G2/3: 61 zu 47 Monaten, $p = 0,036$).

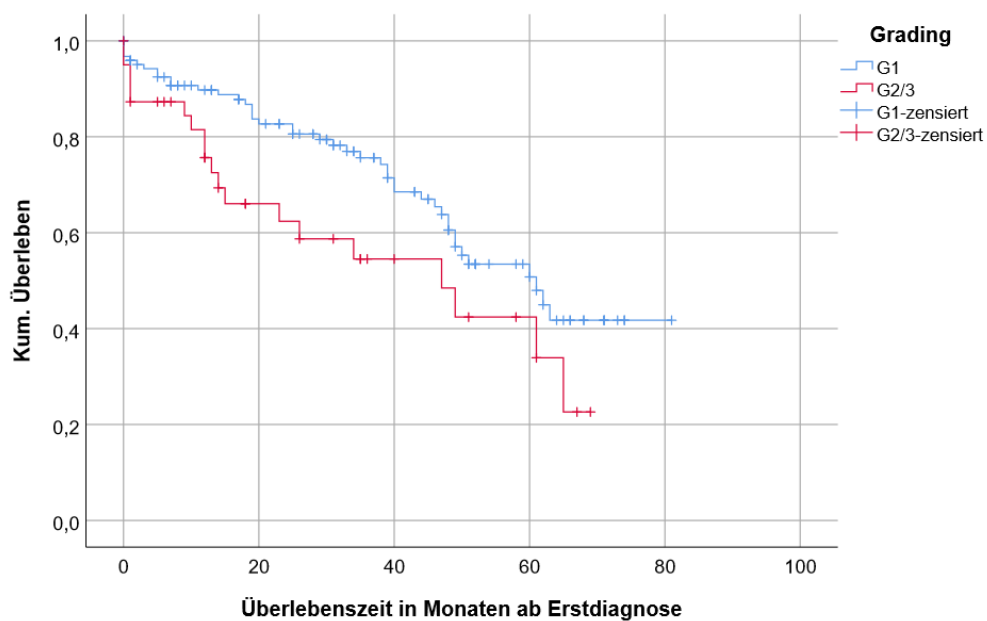


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Gradings.

Bezüglich der unterschiedlichen UICC-Stadien (I bis IV) war ein deutlicher Abfall der medianen Überlebenszeit mit steigendem Tumorstadium festzustellen ($p < 0,001$). Während bei den Patienten im UICC Stadium I und II aufgrund der geringen Todesfälle keine mediane Prognose ermittelt werden konnte, reduziert sich das mediane Überleben allein von Stadium III zu Stadium IV um 28 Monate (UICC III vs. UICC IV: 63 zu 35 Monaten).

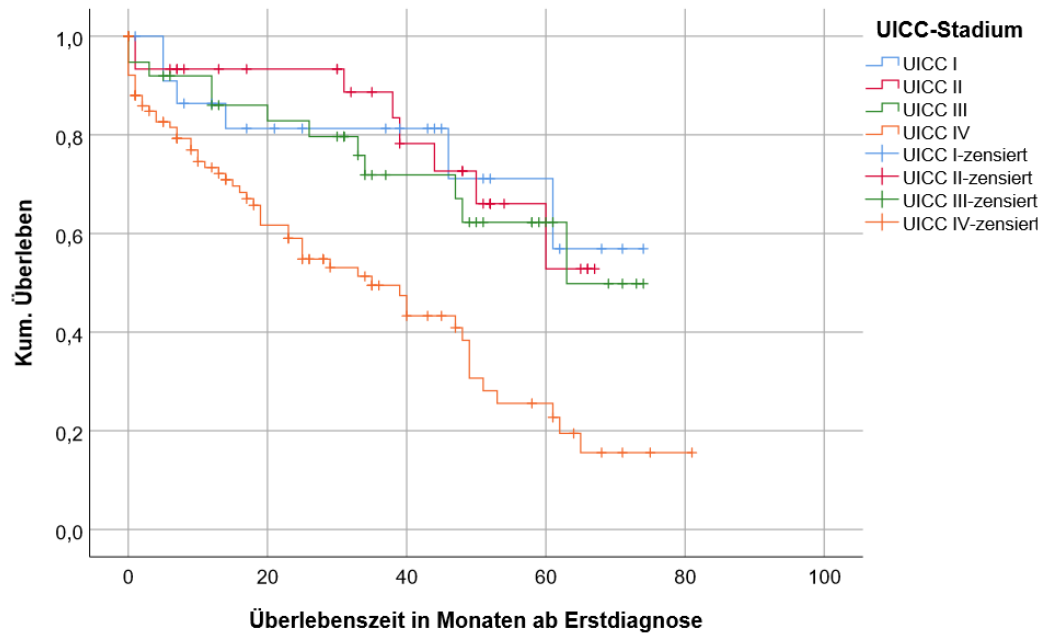


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des UICC Tumorstadiums.

4.2.2 Prognose der Therapiedaten beim metastasierten Kolonkarzinom

Wie im Kapitel „4.1.3.2 UICC Tumorstadien IV“ erläutert, wurden bei den 101 Patienten im metastasierten Tumorstadium unterschiedliche Therapiekonzepte verfolgt. Davon waren 78 (77,2 %) Betroffene aufgrund eines guten Allgemeinzustandes für eine intensive Therapie bestehend aus einer Operation und/oder Polychemotherapie geeignet.

Das mediane Gesamtüberleben der Stadium IV Patienten lag in dieser Subgruppe bei 35 Monaten (~ 2,9 Jahren). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 18 Monate (~ 1,5 Jahren). Folgende Tabelle (Tab. 13) stellt einen Überblick der durchgeführten Erstlinientherapien dar:

	Anzahl (n)	Prozent (%)	Mediane Überlebenszeit (95% KI) in Monaten	Log-Rank
UICC Stadium IV	101	100	35 (22,8 - 47,2)	
Konventionelle Chemotherapie	72	71,3	39 (27,1- 50,9)	p= 0,076
FOLFOX	38	37,2	49 (34,6 - 63,4)	
FOLFIRI	28	27,7	29 (12,5 - 45,5)	
Fluoropyrimidin mono	6	5,9	18 (2,3 - 33,7)	
Gezielte Therapie mit monoklonalen Antikörpern (KRAS wt)				p= 0,039
Anti-VEGF (Bevacizumab)	21	20,8	23 (13,0 – 33,0)	
Anti-EGFR (Cetuximab/Panitumumab)	23	22,7	39 (19,9 - 58,1)	
CTX Kombinationen				
FOLFOX/anti-EGFR	10	9,7	65 (-)	
FOLFOX/anti-VEGF	13	12,6	23 (3,6 -42,4)	
FOLFOX	15	14,9	-	
FOLFIRI/anti-EGFR	13	12,6	33 (22,8 - 43,2)	
FOLFIRI/anti-VEGF	10	9,7	19 (0 - 38,5)	
FOLFIRI mono	5	5	15 (7- 23)	
Fluoropyrimidin/anit-VEGF	1	1	-	
Fluoropyrimidin mono	5	5	18 (14,8-21,2)	

Tabelle 13: Prognosefaktoren hinsichtlich der Erstlinientherapie im UICC Tumorstadium IV.

Insgesamt wurde bei 72 (71,3 %) Kolonkarzinompatienten in dem UICC Stadium IV eine Erstlinienchemotherapie durchgeführt. Davon erhielten 38 (52,7 %) Personen eine Doublette-Chemotherapie basierend auf einem Oxaliplatin-haltigem Regime (FOLFOX/CAPOX) und 28 (38,8 %) eine Irinotecan-haltige Basistherapie (FOLFIRI). 6 Patienten (8,3 %) wurden wegen Unverträglichkeiten lediglich mit einer Fluoropyrimidin Monotherapie behandelt.

Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens konnten keine Unterschiede zwischen einer Oxaliplatin- (mOS: 49 Monate; 95 % KI: 34,6 - 63,4) und einer Irinotecan-haltigen Erstlinienchemotherapie (mOS: 29 Monate; 95 % KI: 12,54 - 45,5) ermittelt werden ($p=0,076$).

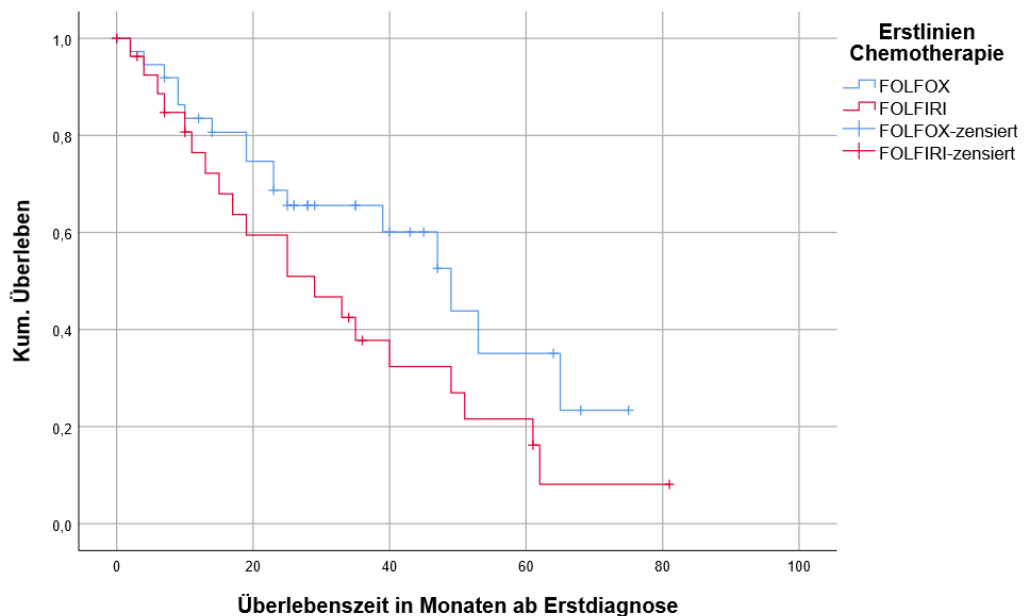


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Doublette-Chemotherapie (FOLFOX vs. FOLFIRI).

Bei 74 (73,3 %) Patienten wurde ein KRAS-Wildtyp diagnostiziert. 23 (31,1 %) Betroffene dieser Subgruppe erhielten initial eine CTX+anti-EGFR Erstlinientherapie, wobei es zum Einsatz eines Chemotherapie-Doublettes (FOLFOX oder FOLFIRI) kombiniert mit einem anti-EGFR Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab kam. 21 (20,8 %) weitere Personen wurden zunächst mit einer CTX (FOLFOX oder FOLFIRI)+anti-VEGF (Bevacizumab) Kombinationstherapie behandelt. Sofern eine Mutation im KRAS-Gen (n= 7, 6,9 %) vorlag, bestand bei passender Indikation die Standardtherapie aus einer Kombination von FOLFOX/FOLFIRI mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab (n= 3, 3,0 %).

Folgend wurde untersucht, ob ein Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zwischen einer CTX+anti-EGFR und einer CTX+anti-VEGF Erstlinientherapie bei KRAS Wildtyp Patienten erkennbar war. Das mediane Gesamtüberleben lag unter dem Einsatz von Cetuximab oder Panitumumab Ein nachweislicher Unterschied bei dem Vergleich beider Antikörper in der Erstlinientherapie in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika wurde aufgezeigt (p= 0,039)

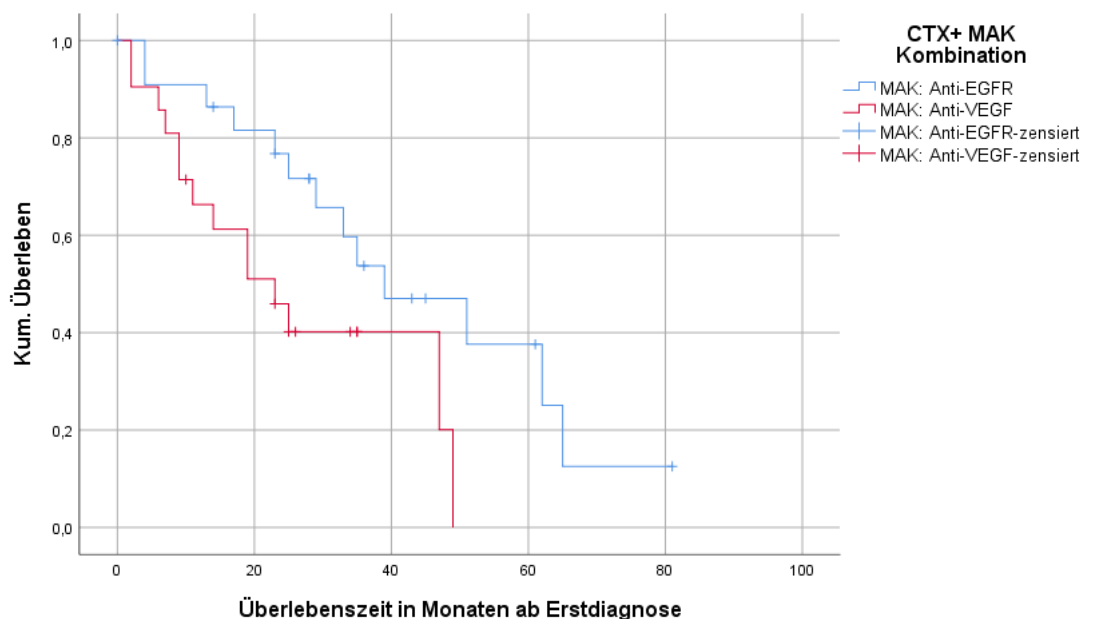


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des verwendeten monoklonalen Antikörpers (anti-EGFR vs. anti-VEGF).

Mittels Konversionstherapie erzielte man bei 30 (29,7 %) Patienten in dem UICC Stadium IV nach einer vorherhigen medikamentösen Tumortherapie eine sekundäre Resektabilität synchroner Lebermetastasen. Die Studie zeigt, dass mit einer

Chemotherapie-induzierten Metastasenverkleinerung und anschließender Resektion die mediane Überlebenszeit deutlich gesteigert werden kann.

Patienten mit einer sekundären operativen Entfernung der Lebermetastasen nach systemischer Kombinationstherapie zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 49 Monaten (95% KI: 45,7 - 52,3). Erfolgte nach der intensivierten Systemtherapie keine Resektion der Metastasen aufgrund verschiedenster Ursachen (z.B. multiple Metastasierung, kein ausreichendes Ansprechen auf die Chemotherapie), war die Lebenszeit der Kolonkarzinompatienten im Median 38 Monate kürzer (mOS: 11 Monate; 95 % KI: 6,8 - 15,2) ($p < 0,001$).

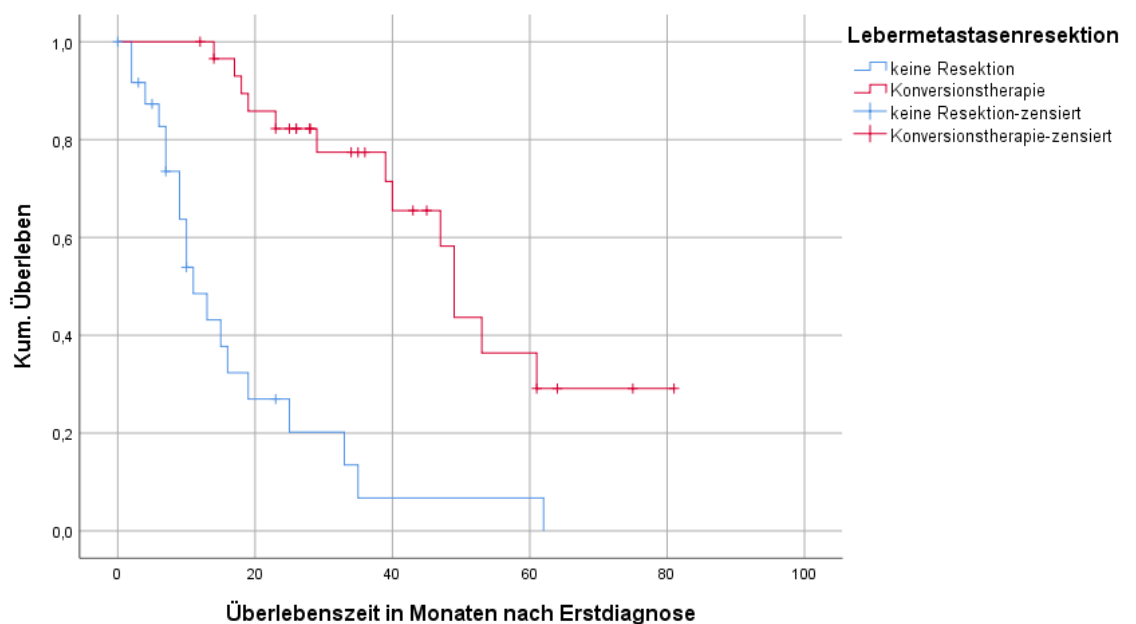


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Konversionstherapie bei Lebermetastasierung (Konversionstherapie vs. keine Resektion der Lebermetastasen).

4.3 Multivariate Analyse

Im Rahmen der Kaplan-Meier Schätzung kann nur die Überlebenszeit eines einzigen

Einschlussfaktors im Gruppenvergleich geprüft werden (univariate Analyse). Das sogenannte Cox-Regressionsmodell ermöglicht es, den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Kovariablen auf das Gesamtüberleben zu betrachten (multivariate Analyse).

Zunächst wurden die Patienten- und Tumordaten des gesamten Studienkollektivs näher untersucht. Dafür wurden fünf kategoriale Kovariablen definiert und in das Modell eingeschlossen:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter bei Erstdiagnose (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Tumorlokalisierung (rechtsseitig vs. linksseitig)
- T-Stadium (T1/T2 vs. T3/T4)
- M-Stadium (M0 vs. M1)

Es konnten drei Variablen identifiziert werden, welche die Überlebenszeit beeinflussten: Das Geschlecht des Patienten, das Alter bei Erstdiagnose und der M-Status. Von der Lokalisation des Kolonkarzinoms (links- oder rechtsseitig) und der Tumorgöße (T-Stadium) ging kein signifikanter Einfluss aus.

Kovariable	Charakteristika	HR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	weiblich vs. männlich	2,41	1,40 - 4,14	0,001
Alter bei ED	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	1,88	1,09 - 3,24	0,023
Tumorlokalisierung	rechtsseitig vs. linksseitig	0,92	0,55 - 1,54	0,759
T-Stadium	T1/T2 vs. T3/T4	1,05	0,54 - 2,07	0,879
M-Stadium	M0 vs. M1	2,70	1,56 - 4,67	< 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse der Cox- Regressionsanalyse bezogen auf das Gesamtüberleben (n= 170).

Männer hatten mit einem Hazard Ratio (HR) von 2,4 ein 2,4-fach erhöhte Sterberate im Vergleich zu Frauen. Patienten, die bei Erstdiagnose ≥ 65 Jahre alt waren, starben 1,8-mal häufiger als jüngere Betroffene. Letztlich war die Sterberate bei Kolonkarzinompatienten mit synchronen Fernmetastasen (M1-Stadium), trotz zahlreicher Therapiemöglichkeiten, um das 2,7-fache erhöht. Hinsichtlich der

Tumorgrößer (T1/T2 vs. T3/T4) und der Tumorlokalisation (rechtsseitig vs. linksseitig) zeigten sich keine signifikanten Erkenntnisse.

Die UICC Stadium IV-Patienten wurden gesondert analysiert. Hierbei wurden drei Variablen in das Cox- Regressionsmodell eingeschlossen:

- Erstlinienchemotherapie (FOLFOX vs. FOLFIRI)
- Monoklonale Antikörper (anti-EGFR vs. anti-VEGF)
- Konversionstherapie der Lebermetastasen (Resektion ja vs. nein)

Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben war bei dem Einsatz monoklonaler Antikörper und der Konversionstherapie festzustellen. Patienten, die Bevacizumab erhielten (anti-VEGF), hatten eine 3,9-fach erhöhte Sterberate verglichen zu der Therapie mit anti-EGFR Antikörpern. Die Konversionstherapie und somit die sekundäre Resektion von Lebermetastasen konnte die Sterberate um das 9,6-fache senken. Der Einsatz unterschiedlicher Doublette-Chemotherapeutika war bezogen auf die Sterberate als gleichwertig anzusehen.

Kovariable	Charakteristika	HR	95%-KI	p-Wert
Chemotherapie (Erstlinie)	FOLFOX vs. FOLFIRI	0,53	0,20 - 1,40	0,199
Monoklonaler AK (Erstlinientherapie)	Anti-EGFR vs. anti-VEGF	3,86	1,41 - 10,50	0,008
Konversionstherapie Lebermetastasen	Resektion ja vs. nein	9,56	3,13 - 29,18	< 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse der Cox- Regressionsanalyse bezogen auf das Gesamtüberleben (n= 38).

5. Diskussion

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Datensammlung von 198 Kolonkarzinompatienten der UICC Tumorstadien I bis IV. Diese waren in den Jahren 2013 bis 2015 mit der Erstdiagnose Kolonkarzinom an der Universitätsmedizin in Mainz vorstellig. Basierend auf den erhobenen Daten erfolgten uni- und multivariate Analysen. Zielsetzung der Dissertation war es, die erhobenen Daten statistisch zu vergleichen, Zusammenhänge aufzustellen und Prognosefaktoren zu identifizieren. Zusätzlich wurden unter der Berücksichtigung prädiktiver Biomarker optimale Therapiekonzepte, insbesondere für das metastasierte Kolonkarzinom, erörtert.

Im folgenden Kapitel wurden die Studienergebnisse kritisch diskutiert und mit der aktuellen Literatur verglichen.

5.1 Die Studienpopulation verglichen zur aktuellen Literatur

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die gesamte Studienpopulation ähnelte hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung den Kollektiven anderer Studien zu Kolonkarzinomen. Dennoch konnten Unterschiede aufgezeigt werden.

Dem Patientengut gehörten insgesamt etwa 1,5-mal mehr Männer als Frauen (58,6 % vs. 41,4 %) an. Diese Ungleichheit in der Geschlechtsverteilung bestätigten bereits zahlreiche Veröffentlichungen (12, 16, 17). Auch das Robert Koch-Institut verzeichnete im Jahr 2016 fast 20 % mehr an Darmkrebs erkrankte männliche Patienten (2). Die Ursachen hierfür werden in der Onkologie kontrovers diskutiert und sind Gegenstand aktueller Forschungen (122). Es ist möglich, dass Männer vermehrt bestimmten Risikofaktoren wie beispielsweise Übergewicht oder Nikotinabusus ausgesetzt sind und häufiger einen ungesünderen Lebensstil pflegen. Auch in dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und einem erhöhten BMI-Wert aufgezeigt werden ($p=0,009$). Zudem scheinen laut Höffken et al. hormonelle Faktoren wie der Östrogenspiegel eine wichtige Rolle in der Tumorpathogenese zu spielen. Womöglich fungiert das Sexualhormon als Tumorsuppressor oder beeinflusst die Signalwege der Karzinogenese. Deswegen ist besonders vor der Menopause ein protektiver Effekt zu erkennen (16).

Das durchschnittliche Manifestationsalter des Kolonkarzinoms lag bei 66 Jahren. Vergleichbare Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von Andreoni et al. mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren oder von Golan et al., in deren Studie die Darmkrebspatienten im Durchschnitt 67 Jahre alt waren (18, 26). Darin bestätigte sich der literarisch beschriebene Manifestationsgipfel zwischen der 6. und 7. Lebensdekade, wobei die hereditären Kolonkarzinomformen weiterhin deutlich früher auftreten können (7, 18, 19, 21).

Laut dem Deutschen Krebsregister des Robert Koch-Instituts sind nur 10 % der Darmkrebserkrankten unter 55 Jahren (2). In dem vorliegenden Kollektiv war der Anteil an jüngeren Patienten (< 55 Jahre bei Erstdiagnose) mit 18,7 % vergleichsweise erhöht. Die Diskrepanz könnte damit begründet werden, dass keine ausgewogene Geschlechterverteilung bestand und Männer nachweislich früher an Darmkrebs erkranken als Frauen (123). Dies unterstreicht die Bedeutung der seit 2019 angepassten Altersgrenze der Vorsorgekoloskopie auf das 50. Lebensjahr bei männlichen Teilnehmern. Während Frauen weiterhin erst ab dem 55. Lebensjahr einen Anspruch auf eine vorsorgliche Koloskopie haben (4). Zudem könnte der leicht erhöhte Anteil jüngerer Menschen damit zu erklären sein, dass die Daten in einem universitären Haus gewonnen wurden und junge Betroffene vermehrt größere Häuser aufzusuchen scheinen, um eine bestmögliche Maximaltherapie zu erhalten.

Eine Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und dem Geschlecht konnte ähnlich zu den Ergebnissen des Deutschen Krebsregisters in dieser Studie nicht festgestellt werden ($p=0,253$) (2). Das widerspricht den Veröffentlichungen von Brenner et al. und Kim et al., wonach Männer eher in früheren Jahren erkranken und die Inzidenz der Frauen im Alter steigt (123, 124). Zukünftig sollte deshalb der Einfluss des Geschlechts auf das Erkrankungsalter weiter untersucht werden, da dies weitreichende Konsequenzen für die Vorsorgemaßnahmen haben könnte.

Die Studie konnte zudem sowohl das Geschlecht als auch das Erkrankungsalter der Patienten in der uni- und multivariaten Analyse als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifizieren. Jüngere Patienten (< 65 Jahren) lebten im Median 1,3 Jahre (16 Monate) länger als ältere Betroffene ($p=0,030$) und hatten ein 1,8-fach reduziertes Sterberisiko ($p=0,023$). Dies bestätigte unter anderem die Studie von Itatani et al., die das Erkrankungsalter als unabhängiger Prognosefaktor für die Überlebenszeit definierte (125). Zudem ist es naheliegend, dass die Komorbiditäten mit steigendem Lebensalter zunehmen und intensive

Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise die radikale Resektion des Primarius, nicht durchgeführt werden können. Gerade bei älteren Patienten ist es darum unabdingbar, die Therapieziele individuell unter Berücksichtigung der Belastbarkeit und der Lebensqualität prätherapeutisch festzulegen.

Geschlechtsspezifisch zeigte sich ein eindeutiger Überlebensvorteil zugunsten der Frauen ($p < 0,001$). Diese lebten im Durchschnitt ganze zwei Jahre länger als männliche Patienten (Differenz mediane ÜLZ: 24 Monate) und hatten ein 2,4-fach erniedrigtes Risiko zu versterben. Die aktuelle Studienlage spricht dem Geschlecht einen Einfluss auf das Überleben zu, allerdings in geringeren Ausmaßen. In der Veröffentlichung von Majek et al. zeigte sich eine Differenz zwischen den Kolonkarzinompatienten von 2,6 Monaten zugunsten der Frauen ($p < 0,001$) (126).

5.1.2 Tumorlokalisation

Insgesamt befanden sich 48 % der Primärtumore rechtsseitig und 50 % linksseitig und somit etwa seitengleich im Kolon. Das Colon sigmoideum war mit 38,3 % von allen Darmabschnitten am häufigsten betroffen, gefolgt von dem Colon ascendens (18,6 %) und dem Caecum (14,6 %). Lediglich bei einem Patienten (0,5 %) hatte das Karzinom seinen Ursprung in der Appendix vermiformis.

Die Erkenntnisse zur Lokalisation entsprechen überwiegend publizierten Studien. So lagen in der Veröffentlichung von Benedix et al. mit fast 30.000 Patienten ebenfalls die meisten Kolonkarzinome im Bereich des Sigmas, gefolgt von dem Caecum und dem Colon ascendens (13). Phipps et al. bestätigten diese Rangfolge der Tumorlokalisation (127). Das Ungleichgewicht in der Verteilung der Primärtumore ist vermutlich multifaktorieller Genese und zum aktuellen Zeitpunkt nicht eindeutig geklärt. So könnte nach Lee et al. eine unterschiedliche Zusammensetzung der Faeces in den jeweiligen Darmabschnitten die Tumorverteilung beeinflussen. Die höhere Bakteriendichte im distalen Kolon führe über eine vermehrte Produktion bakterieller Enzyme zu mutagenen Metaboliten, welche die Karzinomentstehung in diesem Bereich stärker fördern könnten (128). Zusätzlich wird der Einfluss des Gallensäuremetabolismus diskutiert. Bernstein et al. zeigten, dass ein erhöhter Gallensäurespiegel die Apoptose der Kolonzellen und damit die Tumorgenese unterstützen kann (129). Lax. et al. stellten daraufhin fest, dass die Konzentration des Farnesoid Rezeptors, über dessen Aktivierung es zu einem stärkeren Abbau der Gallensäure kommt, von proximal nach

distal im Kolon abnimmt und dadurch die Hypothese unterstützen (130). Weiterhin gilt es zu beachten, dass nur Adenokarzinome des Kolons in die Studie eingeschlossen wurden. Nach Cremer und Anlauf sind 80 % der Karzinome im Bereich des Appendix vermiformis neuroendokriner Genese, was die niedrige Fallzahl in diesem Darmbereich erklärt (131).

Ein prognostischer Unterschied bezogen auf die mediane Überlebenszeit konnte für die Lokalisation (rechtsseitig vs. linksseitig) des Primarius nicht aufgezeigt werden ($p=0,763$). Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Studie von Steinberg et al. (132). Allerdings existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die die Lage des Primärtumors als prognostisch relevant einordnen. Auch die aktuelle Leitlinie empfiehlt die differenzierte Betrachtung (11-13). Die Publikation von Weiss et al. analysierte die Daten von 53.801 Kolonkarzinompatienten und zeigte eine um 12 % signifikant erhöhte 5-Jahres-Mortalität bei Patienten mit rechtsseitigem Primarius im Vergleich zu linksseitigen Primärtumoren (133). Die Unterschiede in der Prognose könnten damit erklärt werden, dass linksseitige Tumore aufgrund einer früheren Symptomatik (z.B. Hämatochezie) schneller entdeckt werden. Auch molekularpathologische und embryologische Faktoren scheinen relevant. Beispielsweise befinden sich die meisten BRAF-Mutationen, die mit einer schlechteren Gesamtprognose einhergehen, rechtsseitig im Colon (11, 134). Ein Erklärungsansatz der gegensätzlichen Aussagen zwischen den vorliegenden Studienergebnissen und der aktuellen Literatur könnten die unterschiedlichen Einschlusskriterien sein. So wurden in dieser Studie Patienten aus allen vier UICC Stadien ab dem 18. Lebensjahr näher betrachtet. Dagegen waren die Studienteilnehmer beispielsweise bei Weiss et al. mindestens 66 Jahre alt, das UICC Tumorstadium IV wurde ausgeschlossen und die Daten stammten aus dem amerikanischen Krebsregister (133). Auch wurde die Tumorlokalisierung nach Möglichkeit aus dem pathologischen Befund des Patienten entnommen und die Hauptlokalisierung als Ursprung des Primarius festgelegt. Zukünftig wäre es sinnvoll, die Lage der Kolonkarzinome detaillierter zu erfassen und ggf. Nebenlokalisierung in den Datensatz aufzunehmen.

In den letzten Jahren zeigte sich zudem, dass die Lage des Primarius nicht nur von prognostischer Relevanz ist, sondern auch die therapeutische Effektivität beeinflusst und deshalb stets bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte (11).

5.1.3 Präoperative Diagnostik

Im Rahmen der leitliniengerechten Ausbreitungsdiagnostik wurde bei 42,4 % der Patienten ein stenosierendes Karzinom identifiziert. Die Durchführung einer Koloskopie war dadurch nicht möglich. Eine bereits zur Erstdiagnose vorhandene Stenose konnte innerhalb dieser Studie als Prognosefaktor identifiziert werden. Patienten mit einem nicht passierbaren Tumor lebten im Median 4 Monate kürzer ($p= 0,038$). Vermutlich neigen größere, bereits fortgeschrittene Tumore zu solch einer Komplikation. Der Einfluss einer Stenosierung auf das Gesamtüberleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Manche Publikationen ordnen ein nicht passierbares Kolonkarzinom als klaren Prädiktor für ein reduziertes Überleben ein (132, 135). Andere Veröffentlichungen sehen dagegen keinen prognostische Relevanz (136). Ursächlich für diese Diskrepanz könnte die subjektive Auslegung des Begriffs „Stenose“ und dessen Schweregrad sein, der innerhalb der Studien sehr variiert.

Bei 61,7 % des Patientenkollektivs war vor Beginn der Therapie mindestens einer der beiden Tumormarker (CEA und/oder CA 19-9 Wert) erhöht. Laut den aktuellen Leitlinien genügt bereits die präoperative Bestimmung des CEA-Wertes. Der zusätzlich gemessene CA 19-9 Wert verbessere nicht die Aussagekraft (11). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Tumorgöße (T3/T4) und einem erhöhten Wert des Tumormarkers aufgezeigt werden ($p < 0,001$). Diese Korrelation stellte auch Studie von Chapman et al. für den CEA-Wert fest. Dort konnte zudem gezeigt werden, dass der Wert häufiger mit einer schlechten Tumordifferenzierung einhergeht (Grading) (88). Für den CA 19-9 Wert zeigten die Ergebnisse von Yu et al., bezogen auf die Tumorgöße und die Tumormarkererhöhung, die gleiche Tendenz (137). Zu beachten ist jedoch, dass in der vorgelegten Studie in der Analyse keine Unterscheidung zwischen dem CEA- und dem CA 19-9 Wert erfolgte. Es wurde lediglich dokumentiert, ob mindestens einer der beiden Marker laborchemisch bei dem Patienten erhöht war und wie dadurch das mediane Gesamtüberleben beeinflusst wurde. Somit konnte retrospektiv keine Aussage über den Einfluss der einzelnen Werte getroffen werden. Für folgende Studien genügt womöglich die alleinige Erfassung des CEA-Wertes. Jedoch zeigt das positive Ergebnis von 61,7 %, dass bei 38,3 % der Patienten trotz bestätigtem Kolonkarzinom keiner der beiden Tumormarker zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht war. Dies unterstreicht die Auffassung, dass sich beide Werte aufgrund der reduzierten Sensitivität nicht als generelle Screeningparameter für

Dickdarmkrebs eignen (12, 89). Für die Tumornachsorge sind sie allerdings weiterhin eine gute Unterstützung zur Früherkennung von Rezidiven (11).

5.1.4 TNM-Klassifikation und Grading

Basierend auf dem Ergebnis des Stagings lag bei bereits 67,2 % der Patienten eine fortgeschrittene Tumorgroße (T3/T4) vor. Die gleiche Tendenz verzeichneten Gannon et al. in ihrer Studie mit 305 Kolonkarzinompatienten (138).

Zunächst wurden die verschiedenen Zusammenhänge überprüft. In der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass vermehrt tiefer infiltrierende, größere Tumore (T3/T4) zu einer Fernmetastasierung neigten ($p= 0,001$) und eher mit einem positiven Lymphknotenstatus korrelierten (N1/N2) ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Studienlage, die eine positive Korrelation zwischen der Tumorgroße (T-Stadium) und dem N- und M-Stadium beschreibt (139-141). Es unterstreicht damit die Bedeutsamkeit der zeitnahen Exzision auffälliger Adenome und früher Kolonkarzinome, um eine weitere Tumorausbreitung möglichst zu vermeiden. Eine prognostische Relevanz bezogen auf das mediane Gesamtüberleben konnte allerdings sowohl für das T-Stadium ($p= 0,211$), als auch das N-Stadium ($p= 0,108$) innerhalb dieser Studie nicht aufgezeigt werden. Die Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) hatte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Kolonkarzinompatienten. Diese Erkenntnisse weichen von der aktuellen Literatur ab (12, 136, 141). Wong et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass die Überlebenszeit von dem T-Stadium signifikant beeinflusst wird und sich mit zunehmender Invasionstiefe des Tumors reduziert ($p < 0,001$). Sie konnten auch in der multivariaten Untersuchung das T-Stadium als signifikanten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifizieren (141). Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass im Unterschied zu der vorgelegten Arbeit, innerhalb des T-Stadiums andere Subgruppen gebildet wurden (T4 vs. T1/T2/T3).

Bereits zu Diagnosezeitpunkt waren bei 51 % der Studienpopulation Fernmetastasen vorhanden (M1-Stadium). Dieses Ergebnis liegt über dem Durchschnitt der Literaturangaben. So waren in der multizentrischen Studie von Benedix et al. in der Subgruppe der metastasierten Kolonkarzinompatienten (UICC Stadium IV) 18,6 % des Studienkollektivs vorzufinden (13). Hauser et al. beschreiben einen Anteil von ca. 30 % der Kolonkarzinompatienten im Tumorstadium IV (7). Ein Grund dieser Diskrepanz

könnte die monozentrische Datenerfassung an einem universitären Haus sein. Womöglich suchen nicht nur jüngere, sondern auch schwerer erkrankte Karzinompatienten bewusst eine Universitätsmedizin auf, um die bestmögliche Therapie zu erhalten. Auch verfügen Unikliniken häufig über Studienzentren mit klinischer Forschung, sodass auch fortschrittlichere Therapiemöglichkeiten angeboten werden können.

Sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse zeigte für das erfasste M-Stadium (M0 vs. M1) einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten ohne Fernmetastasen. Bei den Patienten mit synchronen Metastasen war zum Erstdiagnosezeitpunkt das Sterberisiko um das 2,7-fache erhöht ($p < 0,001$). Dass eine bereits erfolgte Tumorstreuung in andere Organe die Überlebenszeit verkürzen kann, bestätigten zahlreichen Studien (12, 135, 142). Allerdings gilt es hier zu beachten, dass die Anzahl und die Lokalisationen der Metastasen von großer prognostischer Relevanz sind, da sie zum großen Teil das therapeutische Vorgehen mitbestimmen (11).

Bezogen auf das Grading wies die Mehrheit des Studienkollektivs (59,6 %) ein histologisch mäßig differenziertes Adenokarzinom auf (G2). Zudem war der Grad der Differenzierung von prognostischer Relevanz. Patienten mit einem G1-Stadium lebten im Vergleich zu Patienten mit einem G2- oder G3-Stadium im Median 14 Monate länger ($p = 0,036$). Äquivalente Tendenzen findet man auch in der Literatur (12, 143, 144). Aus der TNM Diagnostik konnte das UICC Tumorstadium der Patienten bestimmt werden. Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der medianen Überlebenszeit ($p < 0,001$). Die Stadium IV Betroffenen lebten im Median 35 Monate (Differenz zu UICC Stadium III: 28 Monate). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die retrospektive Studie von Möhler et al., die 103 metastasierte KRK-Patienten an der Universitätsmedizin Mainz analysierte. Hier lebten die Patienten im Durchschnitt 34,8 Monate nach Erstdiagnosezeitpunkt (5).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die einzelnen Komponenten der TNM-Klassifikation und das Tumorgrading einen unterschiedlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben besitzen und sie nach wie vor ein wichtiges und objektives Instrument der Prognoseabschätzung sind. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich auch die UICC Stadieneinteilung, die ein wichtiger Pfeiler für das therapeutische Vorgehen ist (11). Dennoch kann die mediane Überlebenszeit von vielen weiteren Faktoren beeinflusst werden (siehe Kapitel „4.3 Multivariate Analyse“).

5.1.5 Therapiekonzepte bei dem metastasierten Kolonkarzinom

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im metastasierten Tumorstadium (UICC Stadium IV) haben sich in den vergangenen Jahren durch wissenschaftliche Fortschritte deutlich verbessert. Hierdurch hat sich die Überlebenszeit deutlich verlängert. Die Zulassung neuester Medikamente und die zunehmende Bedeutung der molekularpathologischen Diagnostik begünstigte eine Therapieindividualisierung mit einem Überlebensvorteil von 25 bis 30 Monaten gegenüber einer rein symptomorientierten Therapie (12).

Für die metastasieren Kolonkarzinompatienten im UICC Tumorstadium IV stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Ein entsprechendes Verfahren sollte stets individuell ausgewählt werden.

5.1.5.1 Doublette-Chemotherapie

Zunächst wurden die in der Erstlinie eingesetzten Zytostatika analysiert. Bei gutem Allgemeinzustand erhielten die metastasierten Karzinompatienten in der palliativen Situation am häufigsten (52,7 %) eine Doublette-Chemotherapie. Diese bestand meist aus einem Fluoropyrimidin und dem Platinderivat Oxaliplatin (= FOLFOX/CAPOX). Etwas seltener (33,3 %) wurde zu Beginn eine Kombinationstherapie mit einem Irinotecan-haltigen Regime (= FOLFIRI) eingeleitet.

Zwischen den beiden Therapieschemata konnten in der uni- und multivariaten Analyse keine statistisch relevanten Unterschiede bezogen auf das mediane Gesamtüberleben (FOLFOX/CAPOX vs. FOLFIRI) aufgezeigt werden ($p=0,076$). Dieses Ergebnis entspricht der Studienlage (5, 145-147). Neugut et al. zeigten in ihrer aktuellen Veröffentlichung mit über 30.000 Stadium IV Kolonkarzinompatienten, dass FOLFOX als Erstlinienkombinationstherapie zwar häufiger eingesetzt wurde als FOLFIRI, die beiden Medikamentenkombination sich prognostisch jedoch nicht unterscheiden (145). Auch in der S3-Leitlinie gibt es keinen Richtungshinweis, mit welcher der beiden Doublette-Chemotherapien begonnen werden sollte (11). Das Nebenwirkungsprofil der beiden Chemotherapie-Kombinationen könnte als Entscheidungshilfe dienen. So wird ein Oxaliplatin-haltiges Regime häufiger mit einer Neurotoxizität assoziiert. Irinotecan verursacht dagegen vermehrt Alopezien und Diarrhöen (12, 146, 148). Die Oxaliplatin-bedingte periphere sensible Polyneuropathie (PSN) scheint jedoch erst

verzögert aufgrund der kumulativen Wirkung aufzutreten. Während die von Irinotecan verursachten Nebenwirkungen häufig schon im 1. Therapiezyklus beschrieben werden (148, 149). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum vermehrt mit FOLFOX/CAPOX in der Erstlinie begonnen wird. Ein Irinotecan-haltiges Regime wird dennoch als weniger toxisch, besonders bei älteren Patienten, beschrieben und führt nach der Literatur seltener zu lebensbedrohlichen Neutropenien (12, 148). Letztlich ist es weiterhin möglich, bei jungen Patienten mit hoher Tumorlast und aggressivem Krankheitsverlauf eine Triplett-Therapie (FOLFOXIRI) einzuleiten, wobei hier höhere Nebenwirkungsraten in Kauf genommen werden müssen (11).

5.1.5.2 Einsatz von monoklonalen Antikörpern

Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen für die Therapieentscheidung den RAS- und BRAF Status des Patienten zu bestimmen (11). Grund hierfür ist die Etablierung der humanisierten monoklonalen Antikörper in der Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms. Sie ermöglichen eine personalisierte Therapie und hängen in ihrer Wirkung von der Molekularpathologie des Patienten ab.

In dieser Studie wurden 47 (46,5 %) UICC Stadium IV Patienten mit einer Kombinationstherapie aus einem Chemotherapie-Doublette und einem monoklonalen Antikörper in der Erstlinie behandelt. Die Krankheitskontrollrate (DCR) lag bei dieser Kombinationstherapie bei 80,4 % und war 5,4 % höher als die alleinige CTX-Erstlinientherapie. Ähnliche Tendenzen zugunsten der Kombinationstherapie und dem Einsatz monoklonaler Antikörper waren bereits in der CRYSTAL und PRIME Studie erkennbar (9, 111). Unter Berücksichtigung der Molekularpathologie wurde zudem eine Vergleichsanalyse der Krankheitskontrollraten zwischen den angewendeten Erstlinien-Kombinationstherapien durchgeführt (CTX + mAK). Innerhalb der KRAS Wildtyp Subgruppe zeigten sich keine relevanten Unterschiede der DCR zwischen einer CTX + anti-EGFR (n= 23, DCR: 78,3 %) und einer CTX + anti-VEGF Kombination (n= 21, DCR: 81,0 %) (p= 1,0). Diese Erkenntnisse bestätigen die Studienergebnisse der 2019 veröffentlichten Meta-Analyse von Zheng et al mit mehr als 2500 eingeschlossenen KRAS Wildtyp Stadium IV KRK-Patienten (150).

Die Wahl zwischen einem anti-EGFR und einem anti-VEGF Antikörper war für das mediane Gesamtüberleben dieser Subgruppe besonders relevant. Die initiale Verwendung eines anti-EGFR Antikörpers wie Cetuximab oder Panitumumab führte

zu einer medianen Überlebenszeit von 39 Monaten (95 % KI: 19,9 - 58,1) ab dem Erstdiagnosezeitpunkt. Dahingegen lebten KRAS Wildtyp Patienten, die zunächst mit einem anti-VEGF Antikörper therapiert wurden, im Median 16 Monate kürzer (mOS: 23 Monate, 95 % KI: 11,6 – 34,4). In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich zwischen einem anti-EGFR und einem anti-VEGF Antikörper in Kombination mit einer Doublette-Chemotherapie ($p=0,039$). Das Ergebnis bestätigt die Tendenz der randomisierten Phase 3 Studie FIRE-3 von Stintzing et al. (112). Dort beträgt das mediane OS bei KRAS Wildtyp Patienten unter FOLFIRI plus Cetuximab 33,1 Monate im Vergleich zu 25,6 Monaten unter FOLFIRI plus Bevacizumab ($p=0,011$). Die FIRE-3 Studie war in ihrem primären Endpunkt, dem Gesamtanspreche, allerdings negativ und die mediane Überlebenszeit zählte nur zu den sekundären Endpunkten. Zudem wurde lediglich das Irinotecan-haltige Kombinationsregime (FOLFIRI) untersucht. In der CALGB/SWOG 80405 Studie wurden dahingegen, vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit, beide Chemotherapie-Kombinationen (FOLFOX oder FOLFIRI) zusammen mit Cetuximab oder Bevacizumab bei KRAS Wildtyp Patienten verglichen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei dem medianen Überleben der Stadium IV Kolonkarzinompatienten (113). Dennoch konnte die Metaanalyse von Heinemann et al. zeigen, dass trotz heterogener Studiendesigns durchaus ein Überlebensvorteil für die anti-EGFR Strategie gegenüber der antiangiogenen Therapie mit anti-VEGF Antikörpern besteht (151). Um die optimale Erstlinientherapie bei metastasierten KRK Patienten und KRAS Wildtyp zu definieren sind weitere Untersuchungen notwendig. Die aktuell laufende japanische PARADIGM Studie untersucht prospektiv das mediane Gesamtüberleben und die Sicherheit einer FOLFOX mit Panitumumab und Bevacizumab bei KRAS Wildtyp mKRK-Patienten in der Erstlinie. Erste Ergebnisse werden für das Jahr 2021 erwartet (152). Häufig erhalten Stadium IV Kolonkarzinompatienten zudem mehr als eine Therapielinie. Für zukünftige Studien ist es wichtig, den Einfluss der Zweit- und Drittlinientherapie auf das mediane Gesamtüberleben weiter näher zu untersuchen. So zeigten Möhler et al. einen Trend zugunsten einer Erstlinientherapie mit Cetuximab, gefolgt von einer Zweitlinientherapie mit Bevacizumab. Das unterstreicht die Hypothesen, dass eine beginnenden anti-VEGF Behandlung Zellen selektiert, die dann für eine anti-EGFR Therapie in der Zweitlinie resistent sind (5, 153). Neben der Mutationsanalyse sollte zudem vor dem Einsatz eines monoklonalen Antikörpers stets die Tumorlokalisation berücksichtigt werden, da die Lage des Primärtumors im Dickdarm (rechts- vs.

linksseitig) von prognostischer Relevanz ist (siehe Kapitel „5.1.2 Tumorlokalisation“). Die Studie von Arnold et. al. zeigte, dass für linksseitige metastasierte KRK Patienten eine Kombination aus einer Chemotherapie mit einem anti-EGFR Antikörper, verglichen mit einer Therapie mit Bevacizumab, das mediane Gesamtüberleben steigert. Dahingegen zeigten Patienten mit einem rechtsseitigen Primarius tendenziell unter einer Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie einen Überlebensvorteil (154). Es lässt sich dadurch vermuten, dass die molekularen Angriffspunkte innerhalb des Dickdarms unterschiedlich stark ausgeprägt sind und die Lokalisation des Primarius stets in der Wahl der Therapie berücksichtigt werden sollte. Zuletzt müssen die möglichen Nebenwirkungen beider Medikamente bei der Therapiewahl beachtet werden. Während Bevacizumab eher zu Hypertonien, Elektrolytstörungen und Blutungen führt, kommt es bei dem Einsatz von Cetuximab in mehr als 80 % der Fälle zu Hauttoxizitäten (155-158). Diese Komplikationen können jedoch auch klinische Prädiktoren für das mögliche Therapieansprechen sein. Holch et al. konnten anhand der Daten der FIRE-3 Studie zeigen, dass der Schweregrad der Cetuximab induzierten Hauttoxizität positiv mit dem Therapieansprechen korreliert (156). Schulz et al. untersuchten ebenfalls das Nebenwirkungsprofil der FIRE-3 Studie, jedoch hinsichtlich des Magnesiumspiegels der Behandelten. Sie beschrieben, dass Bevacizumab-behandelte Patienten mit einem erniedrigten Magnesiumwert nach 6 Wochen ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben aufzeigen ($p=0,0034$) (159).

Zusammenfassend bewirken sowohl die anti-EGFR als auch anti-VEGF Antikörper eine gleichwertige antikarzinogene Wirksamkeit mit Krankheitskontrollraten von über 70 %. Dennoch zeigt diese Studie, dass KRAS Wildtyp Patienten von einer initialen anti-EGFR Kombinationstherapie profitieren.

Der BRAF-Status wurde in dieser Arbeit nur vereinzelt bei insgesamt 9 Kolonkarzinompatienten (8,9 %) getestet. Lediglich 1 Patient (1,0 %) wies eine Genmutation auf. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten für diesen Genstatus keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt werden. Da eine BRAF Mutation allerdings in mehreren Studien mit einer schlechten Prognose einhergeht und eine intensive Primärtherapie erfordert, sollte eine BRAF Analytik gemäß der Leitlinienempfehlung prätherapeutisch bestimmt werden (11). Aufgrund der retrospektiven Daten der TRIBE Studie, wird bei einer BRAF Mutation aktuell die Gabe von FOLFOXIRI mit einem VEGF-Antikörper als Erstlinientherapie favorisiert (160, 161). Hierbei zeigten Patienten mit einer Triplette-Kombination und Bevacizumab, verglichen zu einer

Doublette-Kombination und der antiangiogenen Therapie, ein deutlich längeres Gesamtüberleben (mOS: 19,0 vs. 10,7 Monate) (160). Die Subgruppen waren mit insgesamt 28 Teilnehmern allerdings sehr klein und können so nur als Hypothese gewertet werden. Zudem zeigte sich in einer weiteren Subgruppenanalyse der FIRE-3 Studie, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Einsatz von Cetuximab oder Bevacizumab bei BRAF mutierten Patienten bestehen (112). Für die Zukunft sollten größere Meta-Analysen zu der optimalen Therapiekombination bei BRAF mutierten Stadium IV Kolonkarzinompatienten generiert werden.

Zudem wurde bei 30 (29,7 %) der Stadium IV Patienten der Mikrosatellitenstatus untersucht. Bei 8 (7,9 %) metastasierten Kolonkarzinompatienten konnte eine hohe Mikrosatelliteninstabilität festgestellt werden (MSI-H). Die KEYNOTE-177 und CheckMate 142 Studien zeigten bereits, dass Patienten mit einer hohen Mikrosatelliteninstabilität von einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren können (104-106). Diese Gruppe zeigt meist kaum ein Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie oder auf einen monoklonalen Antikörper (11, 104). Die Immuntherapie, welche sich bereits seit einigen Jahren erfolgreich als Therapieoption der Stadium IV malignen Melanome etabliert hat, wird zukünftig auch in der Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms an Bedeutung gewinnen. Bereits 2017 wurde Pembrolizumab (PD1-Inhibitor) für die Behandlung therapieresistenter und unter der Standardtherapie progredienter MSI-H oder dMMMR Tumoren zugelassen (162, 163). Auf dem Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) kam man in diesem Jahr (2020) ebenfalls zu dem Entschluss, dass Pembrolizumab zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führe. Es sollte speziell in dieser Subgruppe standardmäßig angewendet werden (104, 116).

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass neben dem all-RAS, BRAF oder MSI Status weitere prädiktive Biomarker die Therapieauswahl bei dem metastasierten Kolonkarzinom mitbestimmen. So konnten Stahler et al. anhand der Daten der FIRE-3 Studie mittels Next Generation Sequencing zeigen, dass RAS, BRAF oder SMAD4 mutierte kolorektale Tumoren eher eine schlechtere Prognose haben. Dahingegen zeigten Patienten mit BRAF non-V600E-mutierten Karzinomen ein insgesamt verbessertes Gesamtüberleben (164). Vielversprechend ist zudem auch die Mutationsdiagnostik des HER2neu Gens (39, 165).

5.1.5.3 Konversionstherapie von Lebermetastasen

Mit Hilfe einer Konversionstherapie konnte bei 30 (29,7 %) UICC Stadium IV Patienten mit Lebermetastasen ein Downsizing und somit eine sekundäre Resektabilität erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse lieferte das Review mit 10 inkludierten Beobachtungsstudien von Lam et al. (166). Andere Veröffentlichungen sprechen sogar davon, dass durch eine vorangehende Chemotherapie initial irresektable Fernmetastasen in der Leber in 40 % der Fälle erfolgreich kurativ reseziert werden könnten (6). Voraussetzung dafür ist jedoch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den chirurgischen Abteilungen und regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen. Zusätzlich werden die interventionellen Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder die selektive interne Radio-Therapie von Lebermetastasen bedeutsamer (11). So konnte in der SIRFLOX Studie gezeigt werden, dass die Kombination aus einer Chemotherapie (mFOLFOX6) mit einer SIRT das Progressionsrisiko in der Leber um 31 % reduziert verglichen zu einer alleinigen medikamentösen Therapie ($p=0,002$) (167). Zudem konnten mehr Lebermetastasen nach erfolgter SIRT reseziert werden im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,001$) (168)

Bei der Konversionstherapie gilt es zu beachten, dass die vorherige intensivierete Kombinationschemotherapie die Leberfunktion auf Dauer beeinträchtigen kann. Der optimaler Zeitpunkt zur Resektion muss also abgepasst werden (6).

Das Gesamtüberleben der metastasierten Kolonkarzinompatienten konnte in dieser Arbeit durch die Konversionstherapie um 38 Monate gesteigert werden. Die Sterberate senkte sich um das 9,6-fache verglichen zu einer reinen medikamentösen Supportiv-Therapie. Allerdings könnte in dieser Arbeit ein Selektionsbias vorhanden sein. So bestand die Vergleichsgruppe ohne Konversionstherapie aus einem inoperablen Patientenkollektiv mit einer multiplen Metastasierung, die generell mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Die positiven Tendenzen zugunsten dieses Therapiekonzeptes bestätigten sich jedoch auch in der retrospektiven Analyse von Iida et al. mit einem ähnlich Patientenkollektiv im Jahr 2018 ($n=34$) (169). Die deutliche Verlängerung der Überlebenszeit untermauert die Bedeutung eines interdisziplinären Therapiekonzeptes mit einer intensiven Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten. Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen sollten aus diesem Grund regelmäßig in den Tumorkonferenzen vorgestellt werden.

Nicht zuletzt wird die Prognose eines Patienten nach erfolgter Resektion der kolorektalen Lebermetastase von klinischen und biologischen Faktoren beeinflusst. Lang et al. untersuchten in einem Zeitraum von 10 Jahren mittels Next Generation Sequencing 720 Gene von 139 operierten Patienten mit kolorektalen Metastasen der Leber. Sie konnten zeigen, dass neben der Mutation im RAS/RAF-Weg eine Mutation im intrazellulären SMAD Protein, das durch den extrazellulären Wachstumsfaktor TGF- β (Transforming growth factor β) aktiviert wird, mit einer schlechten postoperativen Prognose einhergeht ($p=0,0186$) (118). Die Genuntersuchung des SMAD Proteins sollte somit in zukünftigen Risiko-Scores bei der präoperativen Prognoseabschätzung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen aufgenommen werden. Sie beeinflusst dadurch die Entscheidung einer chirurgischen Resektion von Lebermetastasen. Die Entwicklung neuer gezielt wirkender Therapeutika muss auch in diesem Fall weiter gefördert werden.

Trotz innovativer Operationstechniken mit kurativen R0-Resektionen und der Konversionstherapie besteht weiterhin eine hohe Rezidivrate von 50-75 % der Lebermetastasen. Zahlreiche Therapieansätze werden dazu aktuell diskutiert (11, 121). Die 2:1 randomisierte, doppel-verblindete und Placebo-kontrollierte LICC-Studie untersuchte die adjuvante Gabe des antigenspezifischen Krebsimpfstoffes Tecemotid. Dieser richtet sich gegen Mucin 1 (MUC1), ein Tumorantigen, das verstärkt auf Tumorzellen exprimiert wird und u.a. das Tumorwachstum fördert. Ziel der Studie war es, das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Stadium IV kolorektalen Karzinompatienten mit R0/R1 resezierten Lebermetastasen durch die adjuvante Gabe von Tecemotid zu verbessern. Von den 121 eingeschlossenen Patienten erhielten 79 Tecemotid. Das mediane rezidivfreie Überleben dieser Subgruppe lag bei 6,1 Monaten. Dahingegen lebten die Patienten der Placebo Subgruppe im Median 11,4 Monate. Das 3-Jahres Gesamtüberleben lag in der Tecemotid-Gruppe bei 69,1 % und in der Placebo-Gruppe bei 79,1 %. Insgesamt konnte die LICC-Studie somit keine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die adjuvante Behandlung mit Tecemotid zeigen. Das 3-Jahresüberleben war jedoch in beiden Gruppen unerwartet hoch (121). In Zukunft sind weitere Studien nötig, beispielsweise mit einer Kombination aus Krebsimpfstoff und Immuntherapie, um auch das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu sichern.

5.2 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Die Datenerhebung war durch eine teils lückenhafte Dokumentation in den Patientenakten eingeschränkt. Dies erschwerte die detaillierte Darstellung des Krankheitsverlaufes der Patienten und führte zu kleineren Subgruppen für die Analyse. Chemotherapien wurden häufig im Verlauf in ambulanten onkologischen Zentren verabreicht, weswegen auch hier ein Follow-Up erschwert war.

Zudem wurden die verabreichten Chemotherapien nicht ihrer genauen Dosierung erfasst. Dies könnte ein möglicher Störfaktor in der Überlebenszeitanalysen der jeweiligen Therapiekonzepte darstellen.

Eine weitere Limitation der Studie war, dass die folgenden Therapielinien nur numerisch erfasst wurden. Der Einfluss von zusätzlichen Medikamenten auf das Gesamtüberleben der Karzinompatienten kann dadurch nicht ausreichend erfasst werden.

Es wurden zudem ausschließlich Kolonkarzinompatienten untersucht. Viele Publikationen beinhalten jedoch auch das Rektumkarzinom und konnten deshalb in einzelnen Fällen nur eingeschränkt verwendet werden.

Zuletzt können therapeutische Unterschiede abhängig von dem jeweiligen Behandler nicht ausgeschlossen werden.

6. Zusammenfassung

Die Therapie von Kolonkarzinomen hat sich in den vergangenen Jahren deutlich weiterentwickelt und verbessert. Moderne Chemotherapiekonzepte in Kombination mit zielgerichteten Medikamenten verlängern die Überlebenszeit stetig. Voraussetzung für die Therapieauswahl ist die Kenntnis über bestimmte klinische Marker wie der Tumorlokalisation oder der Molekularpathologie.

In der vorgelegten Arbeit wurden die Daten von 198 Kolonkarzinompatienten charakterisiert und analysiert. Die Patienten erhielten in dem Zeitraum von 2013 bis 2015 die Erstdiagnose „Kolonkarzinom“ in unterschiedlichen Stadien und waren an der Universitätsmedizin Mainz vorstellig.

Zielsetzung war es, die erhobenen Daten retrospektiv zu vergleichen, Zusammenhänge aufzustellen und Prognosefaktoren zu identifizieren. Zusätzlich sollten unter der Berücksichtigung prädiktiver Biomarker optimale Therapiekonzepte, insbesondere für das metastasierte Kolonkarzinom, erörtert werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Alter des Patienten, sein Geschlecht und der Stenosegrad des Primarius das Gesamtüberleben beeinflusst. Bestimmte histopathologische Gegebenheiten wie das Grading des Tumors erwiesen sich als bedeutsame Prognoseparameter.

Zusätzlich wurden Zusammenhänge bei der initialen Tumorgroße und einer vorhandenen Lymphknotenbeteiligung oder einer synchronen Fernmetastasierung aufgezeigt. Bei der Analyse der Tumormarker wurde festgestellt, dass ein präoperativ erhöhter CEA oder CA19-9 Wert erste Hinweise auf die Infiltrationstiefe des Karzinoms geben kann.

Weiterhin wurden einige Therapieoptionen in der Subgruppe des metastasierten Kolonkarzinoms erörtert. Für das Gesamtüberleben zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen einer Oxaliplatin- und einer Irinotecan-haltigen Erstlinienchemotherapie. Die Wahl unter den beiden Doublette-Therapien sollte somit individuell und unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgen.

Die Konversionstherapie bei zunächst irresektablen Lebermetastasen hat sich als effektives Therapiekonzept bewährt. Sie verdeutlicht, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachrichtungen in Zukunft unabdingbar ist und weiter gefördert

werden sollte. Zudem ist es sinnvoll, spezifische genetische Mutationen wie z.B. die des SMAD Proteins stärker in der präoperativen Prognoseabschätzung zu beachten. Die hohe Rezidivrate nach erfolgreicher Leberresektion bleibt jedoch weiterhin eine große Herausforderung.

Bei Betrachtung der KRAS-Wildtyp Subgruppe zeigte sich, dass Stadium IV Patienten von einer initialen Kombinationstherapie mit einem anti-EGFR Antikörper profitieren. Sie lebten im Median 16 Monate länger als Patienten mit einem anti-VEGF Antikörper. In diesem Fall sollte eine Kombinationschemotherapie mit einem anti-EGFR Antikörper entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlung die Therapie der ersten Wahl sein. Das Ergebnis untermauert die Bedeutung der prätherapeutischen molekularenpathologischen Analyse in der Onkologie. Sie beeinflusst zunehmend die Therapieentscheidung und ermöglicht eine auf das Individuum abgestimmte personalisierte Medizin.

Zukünftig ist davon auszugehen, dass neben dem all-RAS-, BRAF- oder MSI Status weitere Biomarker gefunden werden und die Therapieentscheidung des Kolonkarzinoms dadurch neue Impulse erhalten wird. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren etabliert sich aktuell als Therapieoption bei bestimmten Subgruppen im fortgeschrittenen Tumorstadium. Außerdem werden sich spezielle klinische Kriterien wie die Tumorlokalisation verstärkt in molekularenpathologischen Einteilungen wiederfinden.

Diese Erkenntnisse bieten die Chance, das Überleben von Kolonkarzinompatienten auch bei fortgeschrittener Erkrankung längerfristig zu gewährleisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 1.9 Dickdarm (Intestinum crassum): Caecum mit Appendix vermiformis und Colon. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, Hrsg. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 5. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2018.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 12. Auflage. Berlin: 2019.
3. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(7):101-6.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung: Organisiertes Darmkrebs-Screening startet [Internet]. März 2019 [zitiert am 09.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-791/08_2019-04-18_Darmkrebs-Screening-Beginn-Leistungsanspruch.pdf.
5. Moehler M, Thomaidis T, Zeifri C, Barhoom T, Marquardt J, Ploch P, et al. Inclusion of targeted therapies in the standard of care for metastatic colorectal cancer patients in a German cancer center: the more the better?! *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141(3):515-22.
6. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2020*. Köln: Herold, G.; 2020.
7. Hauser H, Zitt M, Berger A, Herbst F, Heuberger A, Klimpfinger M, et al. Kolorektales Karzinom. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2010;8(2):42-59.
8. Moehler M, Delic M, Goepfert K, Aust D, Grabsch HI, Halama N, et al. Immunotherapy in gastrointestinal cancer: Recent results, current studies and future perspectives. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;59:160-70.
9. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Barone C, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):3570-.
10. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3502-8.
11. Deutsche Krebsgesellschaft DK AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1 [Internet]. Januar 2019 [zitiert am 09.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.
12. Seufferlein T, Reinacher-Schick A. Kolorektales Karzinom. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. *Gastrointestinale Tumoren*. München: Elsevier Verlag; 2018: 273-341.
13. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Colon carcinoma--classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?--Analysis of 29,568 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(2):134-9.
14. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(2):89-103.

15. Oertli D, Harder F. Kolonkarzinom. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M, Siewert R, Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. Berlin: Springer Verlag; 2001: 629-58.
16. Höffken N, Leichsenring J, Reinacher-Schick A. [Clinically relevant, gender-specific differences in colorectal carcinoma (CRC)]. Z Gastroenterol. 2015;53(8):782-8.
17. Lorenzo-Zuniga V, Moreno de Vega V, Boix J. Changing trends in polypoid colorectal cancer diagnosed by colonoscopy. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2011;13(3):e37-41.
18. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. World journal of surgical oncology. 2007;5:73.
19. Link KH, Sagban TA, Mörschel M, Tischbirek K, Holtappels M, Apell V, et al. Colon cancer: survival after curative surgery. Langenbeck's Archives of Surgery. 2005;390(2):83-93.
20. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. Nature reviews Disease primers. 2015;1:15065.
21. Perea J, Alvaro E, Rodriguez Y, Gravalos C, Sanchez-Tome E, Rivera B, et al. Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. World journal of gastroenterology. 2010;16(29):3697-703.
22. White A, Joseph D, Rim SH, Johnson CJ, Coleman MP, Allemani C. Colon cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017;123 Suppl 24:5014-36.
23. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(10):2479-516.
24. Kramer J, Früh U. Prävention von Darmkrebserkrankungen: Bericht der Akkreditierten Labore in der Medizin über den Einsatz immunologischer fäkaler okkultur Bluttests. Prävention und Gesundheitsförderung. 2019;14(4):407-13.
25. Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. CA: a cancer journal for clinicians. 1994;44(3):160-70.
26. Golan T, Urban D, Berger R, Lawrence YR. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. Cancer. 2013;119(16):3084-91.
27. Hauser HZ, M., Berger A, Herbst FH, A., Klimpfinger M, Lechner P, Pfeifer H, et al. Kolorektales Karzinom. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2010;8(2):42-59.
28. Arnholdt H, Löhrs U. Pathologische Anatomie. In: Durst J, Rohen JW, Hrsg. Bauchchirurgie: Operationslehre mit topographischer Anatomie - Standards der Viszeralchirurgie. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1998: 189-212.
29. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-67.
30. Mang T. Kolorektales Karzinom: Rolle bildgebender Verfahren in der Vorsorge. Der Radiologe. 2019;59(1):23-34.
31. Messmann H. Kolorektales Karzinom. In: Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012: 417-56.
32. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. Deutsches Arzteblatt international. 2010;107(43):760-6.

33. Wasif N, Etzioni D, Maggard MA, Tomlinson JS, Ko CY. Trends, patterns, and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States. *Cancer*. 2011;117(5):931-7.
34. Nordheim A. Einführung. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006: 1-5.
35. Langner C. Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33(1):28-37.
36. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2015;66(3):203-18.
37. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
38. Baretton G, Aust D. Serratierte Läsionen im Kolorektum – ein pathologisches Problem oder ein Problem der Pathologen? *Viszeralmedizin*. 2011;27:309-15.
39. Pox CP. Kolorektales Karzinom. *Onkologie up2date*. 2019;1(01):43-57.
40. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou SM, Romanidis K, Tourlis T, Kouklakis G, et al. Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2008;103(6):659-63.
41. 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.
42. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*. 2002;132(11 Suppl):3456s-64s.
43. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(12):906-16.
44. Gonzalez CA. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public health nutrition*. 2006;9(1a):124-6.
45. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R. Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. *International journal of cancer*. 2004;108(2):287-92.
46. Dai Z. Obesity and colorectal cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *World journal of gastroenterology*. 2007;13:4199.
47. Ning Y, Wang L, Giovannucci E. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: Findings from 56 observational studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009;11:19-30.
48. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9:88.
49. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10:725-31.
50. 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.

51. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(7):622-9.
52. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama.* 2008;300(23):2765-78.
53. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009;100(4):611-6.
54. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International journal of cancer.* 2004;108(3):433-42.
55. Lee IM. Physical Activity and Cancer Prevention - Data from Epidemiologic Studies. *Medicine and science in sports and exercise.* 2003;35:1823-7.
56. Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international.* 2009;106(44):722-7.
57. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044-58.
58. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology.* 2001;96(10):2992-3003.
59. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer causes & control : CCC.* 2003;14(9):879-87.
60. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-60.
61. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes (Basel).* 2014;5(3):497-507.
62. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegeler WH, Propping P. Erblischer Darmkrebs ohne Polyposis. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110(3):32-8.
63. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics.* 2009;76(1):1-18.
64. Aretz S. Differenzialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. *Dtsch Arztebl International.* 2010;107(10):163-73.
65. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(2):385-98.
66. Friedrich A, Kullmann F. Das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP). *Medizinische Klinik.* 2003;98(12):776-82.
67. Holinski-Feder E, Morak M. Familiäre adenomatöse Polyposis und andere Polyposissyndrome. *Der Gastroenterologe.* 2010;5(1):7-15.
68. Schürmann G, Ochman S, Neurath MF. Das Colitis ulcerosa-assoziierte Kolonkarzinom. *Dtsch med Wochenschr.* 2000;125(36):1045-50.
69. Kinugasa T, Akagi Y. Status of colitis-associated cancer in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(4):351-7.
70. Olen O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet (London, England).* 2020;395(10218):123-31.
71. Nolde J, Kluge N, Bruch H-P, Schwandner O. Morbus-Crohn-assoziierte kolorektale Karzinome. *coloproctology.* 2004;26(3):134-8.

72. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(6):839-55.
73. Reinshagen M. Klinik des Morbus Crohn. In: Hoffmann JC, Kroesen J, Klump B, Hrsg. *Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004: 58-71.
74. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Jama*. 2005;294(22):2849-57.
75. Foschi R, Pelucchi C, Dal Maso L, Rossi M, Levi F, Talamini R, et al. Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(2):237-42.
76. Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(6):1754-64.
77. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cancer*. 2009;124(7):1662-8.
78. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1301-9.
79. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(11):771-83.
80. Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, Boer R, Winawer SJ, Habbema JD, et al. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer*. 2006;107(7):1624-33.
81. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):687-96.
82. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *Jama*. 2000;284(15):1954-61.
83. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1977-81.
84. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48(6):812-5.
85. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9726):1624-33.
86. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002;223(3):615-9.
87. Kodera Y, Isobe K, Yamauchi M, Satta T, Hasegawa T, Oikawa S, et al. Expression of carcinoembryonic antigen (CEA) and nonspecific crossreacting antigen (NCA) in gastrointestinal cancer; the correlation with degree of differentiation. *Br J Cancer*. 1993;68(1):130-6.

88. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(10):1346-9.
89. Shinkins B, Nicholson BD, Primrose J, Perera R, James T, Pugh S, et al. The diagnostic accuracy of a single CEA blood test in detecting colorectal cancer recurrence: Results from the FACS trial. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171810-e.
90. Lewis MR, Euscher ED, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecologic oncology*. 2007;105(2):395-8.
91. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(7):1036-41.
92. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3(3):153-73.
93. Isenmann R, Gebhardt H, Dürig M. *Kolorektales Karzinom*. In: Henne-Bruns D, Hrsg. *Duale Reihe Chirurgie*. 4., aktualisierte Auflage: Georg Thieme Verlag; 2012.
94. Holmer C, Kreis ME. Darmkrebs — das Neueste in Diagnostik und Therapie. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2017;159(16):54-62.
95. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(20):2050-9.
96. Turnbull RB, Jr., Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg*. 1967;166(3):420-7.
97. Mahnken AH, Bruners P, Günther RW. Techniken der interventionellen Tumorthherapie. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(38):646-53.
98. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouche O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9601. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(1):90-7.
99. Siegmund-Schultze N. Metastasiertes kolorektales Karzinom: Überlebensvorteil bei Resektion des primären Tumors. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(12):A-558-A-.
100. Reinacher-Schick A, Schmiegell W. Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom. *Der Internist*. 2006;47(6):642-6.
101. Kountourakis P, Souglakos J, Gouvas N, Androulakis N, Athanasiadis A, Boukovinas I, et al. Adjuvant chemotherapy for colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):18-23.
102. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9604):2020-9.
103. Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6):1435-43.
104. Diaz LA, Le DT, Yoshino T, André T, Bendell JC, Rosales M, et al. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or

- microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4_suppl):TPS877-TPS.
105. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1182-91.
106. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(8):773-9.
107. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2343-51.
108. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3733-40.
109. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3117-25.
110. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, Moosmann N, Hiddemann W, Kirchner T. Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit monoklonalen Antikörpern. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(12):202-6.
111. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-705.
112. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1426-34.
113. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl):LBA3-LBA.
114. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9863):303-12.
115. Martchenko K, Schmidtman I, Thomaidis T, Thole V, Galle PR, Becker M, et al. Last line therapy with sorafenib in colorectal cancer: A retrospective analysis. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(23):5400-5.
116. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch

- repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18_suppl):LBA4-LBA.
117. Shui L, Wu YS, Lin H, Shui P, Sun Q, Chen X. Triplet Chemotherapy (FOLFOXIRI) Plus Bevacizumab Versus Doublet Chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) Plus Bevacizumab in Conversion Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;48(5):1870-81.
118. Lang H, Baumgart J, Heinrich S, Tripke V, Passalacqua M, Maderer A, et al. Extended Molecular Profiling Improves Stratification and Prediction of Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2019;270(5):799-805.
119. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
120. Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2019;269(1):120-6.
121. Schimanski CC, Kasper S, Hegewisch-Becker S, Schröder J, Overkamp F, Kullmann F, et al. Adjuvant MUC vaccination with tecemotide after resection of colorectal liver metastases: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter AIO phase II trial (LICC). *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1806680-.
122. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, Buclin T, Cristina V, Csajka C, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(12):1914-24.
123. Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M. Sollte die Vorsorgekoloskopie bereits ab 50 Jahren angeboten werden? *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(6):94-100.
124. Kim S-E, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M-K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(17):5167-75.
125. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer. *BioMed research international*. 2018;2018:2176056.
126. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077-e.
127. Phipps AI, Lindor NM, Jenkins MA, Baron JA, Win AK, Gallinger S, et al. Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry. *Diseases of the colon and rectum*. 2013;56(8):937-44.
128. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? – A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(3):300-8.
129. Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE, et al. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer research*. 1999;59(10):2353-7.
130. Lax S, Schauer G, Prein K, Kapitan M, Silbert D, Berghold A, et al. Expression of the nuclear bile acid receptor/farnesoid X receptor is reduced in human colon carcinoma compared to nonneoplastic mucosa independent from site and may be associated with adverse prognosis. *International journal of cancer*. 2012;130(10):2232-9.
131. Cremer B, Anlauf M. Neuroendokrine Neoplasien der Appendix. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, et al., Hrsg. *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015: 1-8.

132. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer*. 1986;57(9):1866-70.
133. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(33):4401-9.
134. Siegmund-Schultze N. Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):[20].
135. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1998;41(8):1033-49.
136. García-Peche P, Vázquez-Prado A, Fabra-Ramis R, Trullenque-Peris R. Factors of prognostic value in long-term survival of colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 1991;38(5):438-43.
137. Yu H, Son G-M, Joh Y-G. The clinical significance of preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(4):231-7.
138. Gannon CJ, Malone DL, Royal RE, Schreiber M, Bass BL, Napolitano LM. Advanced proximal colon cancer. *Surgical endoscopy*. 2002;16(3):446-9.
139. Yoo HY, Shin R, Ha H-K, Oh H-K, Jeong S-Y, Park KJ, et al. Does t3 subdivision correlate with nodal or distant metastasis in colorectal cancer? *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(3):160-4.
140. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(1):43-9.
141. Wong SK, Jalaludin BB, Henderson CJ, Morgan MJ, Berthelsen AS, Issac MM, et al. Direct tumor invasion in colon cancer: correlation with tumor spread and survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;51(9):1331-8.
142. Kube R, Gastinger I, Mroczkowski P, Ptok H, Wolff S, Lippert H. Versorgung von Patienten mit Kolonkarzinom. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(4):41-6.
143. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(2):193-201.
144. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease*. 2009;11(2):157-61.
145. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clinical colorectal cancer*. 2019;18(2):133-40.
146. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-37.
147. Jordan K, Kellner O, Kegel T, Schmoll H-J, Grothey A. Phase II Trial of Capecitabine/Irinotecan and Capecitabine/Oxaliplatin in Advanced Gastrointestinal Cancers. *Clinical colorectal cancer*. 2004;4(1):46-50.
148. Fornarini G, Guglielmi A, Sobrero A. Colorectal cancer: The handling of metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16 Suppl 2:ii141-3.
149. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol*. 1998;25(2 Suppl 5):13-22.

150. Zheng B, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, Bi L, et al. First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):280.
151. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, Stintzing S, Koukakis R, Terwey J-H, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;67:11-20.
152. Yoshino T, Uetake H, Tsuchihara K, Shitara K, Yamazaki K, Oki E, et al. PARADIGM study: A multicenter, randomized, phase III study of 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with RAS (KRAS/NRAS) wild-type metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(4_suppl):TPS776-TPS.
153. Lenzen-Schulte M. Metastasiertes Kolorektales Karzinom: Keine Therapie ohne RAS-Status. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(24):A-1192.
154. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1713-29.
155. Akun E, Okutur K, Seber S, Korkmaz T, Aydin K, Bozkurt M, et al. Safety and tolerability of first-line bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2012;17(4):669-76.
156. Holch JW, Held S, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(1):72-8.
157. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist*. 2011;16(2):228-38.
158. Schimanski CC, Moehler M, Zimmermann T, Wörns MA, Steinbach A, Baum M, et al. Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy. *Molecular medicine reports*. 2010;3(5):789-93.
159. Schulz C, Heinemann V, Heinrich K, Haas M, Holch JW, Fraccaroli A, et al. Predictive and prognostic value of magnesium serum level in FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab treated patients with stage IV colorectal cancer: results from the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Anticancer Drugs*. 2020;31(8):856-65.
160. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1306-15.
161. Taieb J, Lapeyre-Prost A, Laurent Puig P, Zaanani A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(6):434-42.
162. Stein A, Folprecht G. Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2018;41(5):282-5.
163. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:396-.
164. Stahler A, Stintzing S, von Einem JC, Westphalen CB, Heinrich K, Krämer N, et al. Single-nucleotide variants, tumour mutational burden and microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing

results of the FIRE-3 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2020;137:250-9.

165. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018(38):231-8.

166. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A Systematic Review of Clinical Response and Survival Outcomes of Downsizing Systemic Chemotherapy and Rescue Liver Surgery in Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(4):1292-301.

167. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(15):1723-31.

168. Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, Jeyarajah R, Martin RCG, Bruns CJ, et al. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. *Br J Surg*. 2019;106(13):1837-46.

169. Iida H, Kaibori M, Wada H, Hirokawa F, Nakai T, Kinoshita M, et al. Prognostic factors of hepatectomy in initially unresectable colorectal liver metastasis: Indication for conversion therapy. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(5):545-52.

8. Anhang

TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Keine Hinweise auf Primärtumor
Tis	Karzinom in situ: intraepithelial oder Invasion der Lamina propria
T1	Tumor dringt in Submukosa ein
T2	Tumor dringt in Muscularis propria ein
T3	Tumor bricht durch die Muscularis propria in die Subserosa, oder in das nicht peritonealisierte perikolische Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor durchbricht das Peritoneum viszerale
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2–3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen [=Satellit(en)] im Fettgewebe der Subserosa oder perikolischen/-rektalen Fettgewebe ohne regionäre LK
N2	Metastasen in ≥ 4 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4–6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf ein Organ beschränkt
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder Peritoneum

Tabelle 16: TNM-Klassifikation für Kolonkarzinome nach UICC.

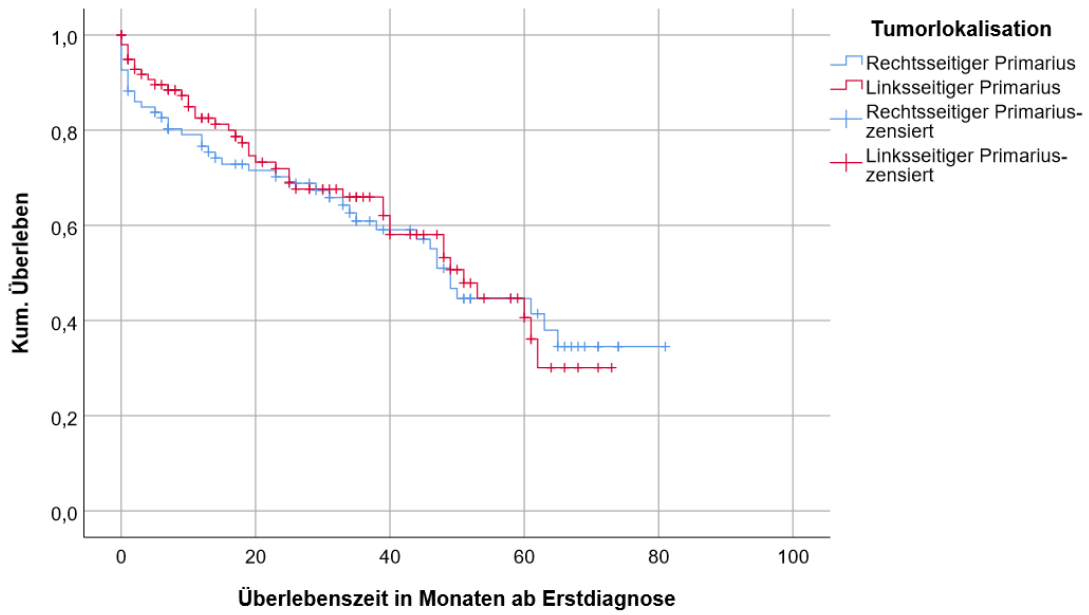


Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.

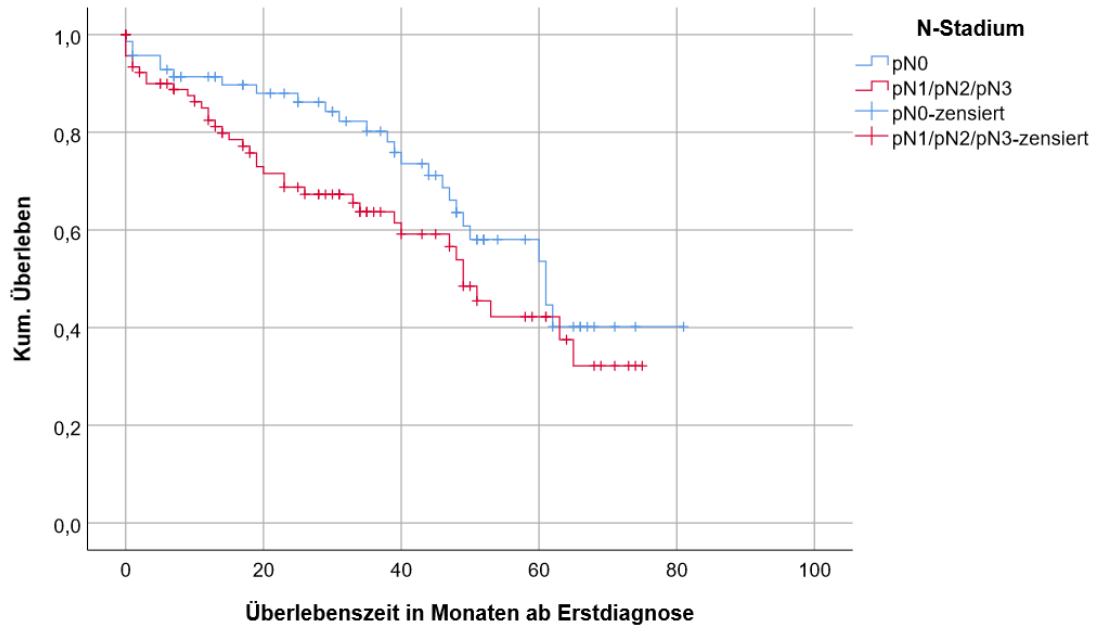


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des N-Stadiums.

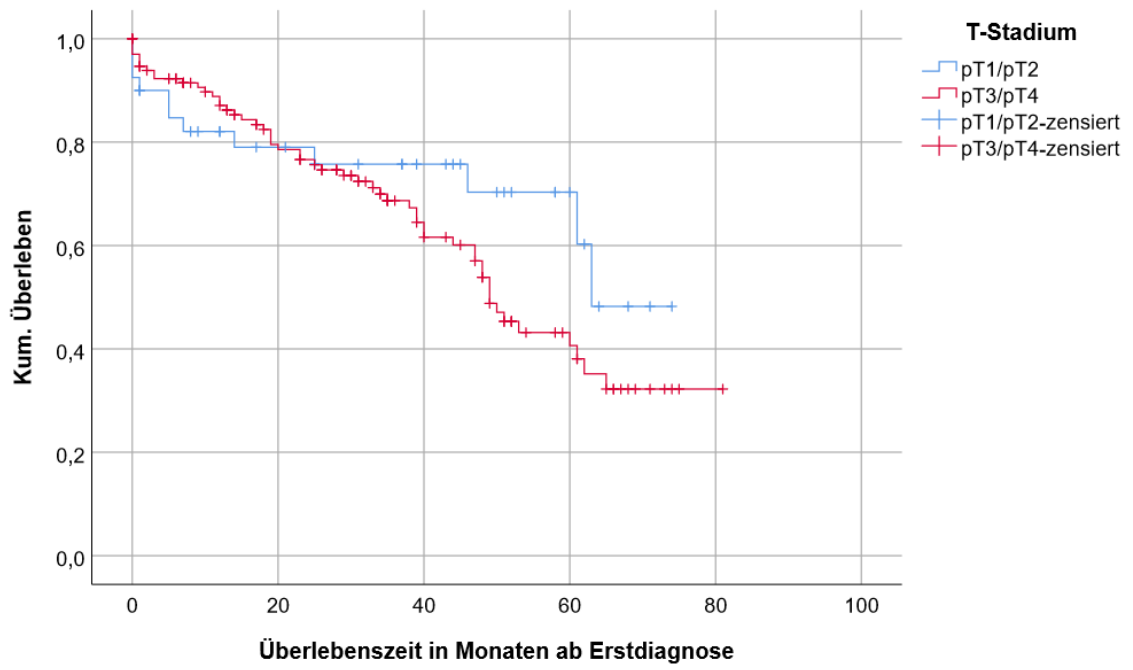


Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des T-Stadiums.

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater für die Möglichkeit in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz zu promovieren und für sein Vertrauen in meine Arbeit. Durch die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgemeinschaft hatte ich die Möglichkeit, das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen und zugleich wertvolle Einblicke der medizinischen Forschung zu erhalten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, die mir während der Dissertation zu jeder Tages- und Uhrzeit stets zur Seite stand und mir von der Planung bis zur Fertigstellung der Arbeit eine außerordentliche Hilfe war.

Zudem danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die statistische Beratung im Rahmen der Datenanalyse- und Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir während des Studiums immer zur Seite standen und jederzeit ein offenes Ohr hatten.

Meinem Lebensgefährten danke ich von Herzen für die Geduld und die zahlreichen mutmachenden Worte. Ohne seine liebevolle Unterstützung wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name, Vorname	Bauer, Julia Christin
Geburtsdatum	23.08.1993
Geburtsort	Pirmasens
Wohnort	
Mobil	
Mail	

Akademische Laufbahn

Seit Mai 2020	Assistenzärztin Dermatologie an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz
Oktober 2013 – November 2019	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
November 2019	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 1,0 („sehr gut“)
Oktober 2018	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 2,0 („gut“)
September 2015	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 1,5 („sehr gut“)
März 2013	Abitur an dem Hugo Ball Gymnasium in Pirmasens Note: 1,0 („sehr gut“)

Praxiserfahrung im Rahmen des Studiums

Juli 2019 – Oktober 2019	Drittes Tertial im praktischen Jahr in der Inneren Medizin, Kantonspital in Luzern (Schweiz)
März 2019 – Juni 2019	Zweites Tertial im praktischen Jahr in der Chirurgie, St. Elisabethen Krankenhaus in Frankfurt am Main
November 2018 – März 2019	Erstes Tertial im praktischen Jahr in der Dermatologie, Universitätsklinikum in Frankfurt am Main
August 2017 – September 2017	Famulatur in der Allgemeinmedizin, Gesundheits- und Impfzentrum Dr. med. Regner und Dr. med. Schmitt in Mainz
Februar 2017 – März 2017	Famulatur in der Allgemeinchirurgie, städtisches Krankenhaus in Pirmasens
September 2016 – Oktober 2016	Famulatur in der Anästhesie, Tagesklinik am Brand in Mainz
Februar 2016 – März 2016	Famulatur in der Unfallchirurgie, Vinzentius Krankenhaus in Landau

Weitere Berufserfahrung

September 2013 – November 2019	Werksstudentin bei KIS MED ambulante Dienste GmbH in Pirmasens
August 2017 – Juni 2018	Werksstudentin im Gesundheits- und Impfzentrum Dr. med. Regner und Dr. med. Schmitt in Mainz
Oktober 2015 – April 2016	Studentische Hilfskraft und Studienassistentin in der Kinderonkologie, Universitätsklinikum Mainz